

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otulf 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 130 mg ustekinumab i 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistoff til interleukin (IL)-12/23 fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i en eggstokkcellelinje fra kinesisk hamster.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 10,4 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass på 26 ml. Dette tilsvarer 0,4 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt brun-gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Crohns sykdom hos voksne

Otulf er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist.

Crohns sykdom hos barn

OTULFI er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter som veier minst 40 kg, som har hatt utilstrekkelig respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Otulf konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal brukes under veiledning og oppfølging av leger som har erfaring med diagnostisering og behandling av Crohns sykdom.

Otulf konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal kun brukes til den intravenøse induksjonsdosen.

Dosering

Voksne

Crohns sykdom

Otulfibehandling skal innledes med en intravenøs enkeltdose basert på kroppsvekt. Infusjonsoppløsningen skal lages av det antall hetteglass med Otulfi 130 mg som er spesifisert i tabell 1 (se pkt. 6.6 for tilberedning).

Tabell 1 Innledende intravenøs dosering med Otulfi

Pasientens kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose ^a	Antall 130 mg Otulfi hetteglass
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Ca. 6 mg/kg

Den første subkutane dosen bør gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. For dosering av påfølgende subkutan doseringsregime, se pkt. 4.2 i preparatomtale for Otulfi injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn.

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ustekinumab har ikke blitt undersøkt hos disse pasientene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Crohns sykdom hos barn (pasienter som veier minst 40 kg)

OTULFI-behandling skal innledes med en intravenøs enkeltdose basert på kroppsvekt.

Infusjonsoppløsningen skal lages av det antall hetteglass med OTULFI 130 mg som er spesifisert i tabell 2 (se pkt. 6.6 for tilberedning).

Tabell 2 Innledende intravenøs dosering med OTULFI

Pasientens kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose ^a	Antall 130 mg OTULFI hetteglass
≥ 40 kg til ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Ca. 6 mg/kg

Den første subkutane dosen skal gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. For dosering av påfølgende subkutan doseringsregime, se pkt. 4.2 i preparatomtale for OTULFI injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Sikkerhet og effekt av ustekinumab til behandling av Crohns sykdom hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 40 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Otulfi 130 mg er kun til intravenøs bruk. Det skal administreres over minst 1 time. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv og klinisk viktig infeksjon (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for infeksjoner og reaktivere latente infeksjoner. Alvorlige bakterielle-, sopp- og virusinfeksjoner er observert hos pasienter som får ustekinumab i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8).

Opportunistiske infeksjoner, inkludert reaktivering av tuberkulose, andre opportunistiske bakterieinfeksjoner (inkludert atypisk mykobakterieinfeksjon, listeriameningitt, legionellapneumoni og nokardiose), opportunistiske soppinfeksjoner, opportunistiske virusinfeksjoner (inkludert encefalitt forårsaket av herpes simplex 2) og parasittinfeksjoner (inkludert okulær toksoplasmose), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av Otulfi hos pasienter med kronisk infeksjon eller stadig tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.3).

Før igangsetting av behandling med Otulfi bør det vurderes om pasientene har tuberkulose. Otulfi må ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent tuberkulose bør igangsettes før administrering av Otulfi. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før igangsetting av Otulfi hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får Otulfi bør følges nøye opp med hensyn til symptomer eller kroppslige funn på aktiv tuberkulose under og etter behandling.

Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom symptomer eller kroppslige funn indikerer tilstedeværelse av en infeksjon. Hvis pasienten utvikler en alvorlig infeksjon bør han/hun følges opp nøye og Otulfi bør ikke tas før infeksjonen er kurert.

Maligniteter

Immunsuppressive midler som ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for malignitet. Noen pasienter som fikk ustekinumab i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis utviklet kutan og nonkutan malignitet (se pkt. 4.8). Risikoen for malignitet kan være høyere hos psoriasispatienter som har blitt behandlet med andre biologiske legemidler tidligere i sykdomsforløpet.

Ingen studier har inkludert pasienter som tidligere har hatt malign sykdom, eller som fortsetter behandling med ustekinumab etter at de har utviklet malignitet. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Otulfi hos disse pasientene.

Alle pasienter, spesielt de over 60 år, pasienter med en anamnese med langvarig immunsuppressiv behandling eller de med en anamnese med PUVA-behandling, bør overvåkes for hudkreft (se pkt. 4.8).

Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner

Systemiske

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring, i enkelte tilfeller flere dager etter behandling. Anafylaksi og angioødem har forekommet. Hvis det oppstår en anafylaktisk eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon må adekvat behandling igangsettes, og administrasjon av Otulfi må seponeres umiddelbart (se pkt. 4.8).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner ble observert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner på infusjonen, har blitt rapportert etter markedsføring. Dersom en alvorlig eller livstruende reaksjon observeres, skal nødvendig behandling igangsettes og ustekinumab seponeres.

Respiratoriske

Tilfeller av allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni og ikke-infeksiøs organiserende pneumoni har blitt rapportert ved bruk av ustekinumab etter markedsføring. Kliniske funn omfattet hoste, dyspné og interstitielle infiltrater etter én til tre doser. Alvorlige utfall har omfattet respirasjonssvikt og langvarig sykehusopphold. Bedring har vært rapportert etter seponering av ustekinumab, og også i noen tilfeller etter bruk av kortikosteroider. Hvis infeksjon har blitt utelukket og diagnosen er bekreftet, skal ustekinumab seponeres og nødvendig behandling iverksettes (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære hendelser

Kardiovaskulære hendelser, inkludert myokardinfarkt og hjerneslag, har blitt observert hos pasienter med psoriasis eksponert for ustekinumab i en observasjonsstudie etter markedsføring. Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom bør vurderes regelmessig under behandling med Otulfi.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (som Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Otulfi. Det er ikke gjort studier av pasienter som nylig har fått levende virus eller levende bakteriell vaksine. Det er ikke tilgjengelige data for overføring av sekundærinfeksjon fra levende vaksiner hos pasienter som får ustekinumab. Før vaksiner med levende virus eller bakterier bør behandling med Otulfi seponeres i minst 15 uker etter siste dose og ikke gjenopptas før tidligst to uker etter vaksinasjonen. Forskrivere bør konsultere preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning om samtidig bruk av immunsuppressive midler etter vaksiner.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.5 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart. Pasienter som får Otulfi kan samtidig bruke inaktiverte eller ikke-levende vaksiner.

Langtidsbehandling med Otulfi undertrykker ikke humoral immunrespons på pneumokokkpolysakkarid- eller tetanusvaksiner (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med immunsuppressive midler

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for ustekinumab gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. I studier av Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. Forsiktighet bør utvises når samtidig bruk av Otulfi og andre immunsuppressive midler vurderes, eller ved overgang fra andre immunsuppressive biologiske legemidler (se pkt. 4.5).

Immunterapi

ustekinumab har ikke blitt vurdert hos pasienter som har gjennomgått spesifikk immunterapi. Det er ikke kjent om Otulfi kan påvirke spesifikk immunterapi.

Alvorlige hudlidelser

Eksfoliativ dermatitt har blitt rapportert etter behandling med ustekinumab hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8). Pasienter med plakkpsoriasis kan utvikle erythroderm psoriasis, med symptomer som ikke kan skilles klinisk fra eksfoliativ dermatitt, som del av det naturlige sykdomsforløpet. Som del av oppfølgingen av pasientens psoriasis bør leger være oppmerksomme på symptomer på erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt. Dersom slike symptomer oppstår, bør egnet behandling innledes. Otulfi skal seponeres ved mistanke om en legemiddelreaksjon.

Lupusrelaterte tilstander

Tilfeller av lupusrelaterte tilstander har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab, inkludert kutan lupus erythematosus og lupuslignende syndrom. Dersom lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte hudområder, eller hvis ledsaget av artralgi, skal pasienten oppsøke legehjelp.

umiddelbart. Dersom diagnosen lupusrelatert tilstand bekreftes, skal ustekinumab seponeres og egnet behandling innledes.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det ble ikke sett ulikheter i effekt eller sikkerhet hos pasienter eldre enn 65 år som fikk ustekinumab sammenlignet med yngre pasienter i kliniske studier ved godkjente indikasjoner, men antallet pasienter som er 65 år eller eldre, er imidlertid ikke tilstrekkelig til å fastslå om de reagerer annerledes enn yngre pasienter. Da det er en generell høyere forekomst av infeksjoner i den eldre populasjonen, skal det utvises forsiktighet ved behandling av eldre.

Natriuminnhold

Otulfu inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”. Otulfu fortynnes imidlertid med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusjonsvæske, oppløsning. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som er på en natriumfattig diett (se pkt. 6.6).

Polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 10,4 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass på 26 ml. Dette tilsvarer 0,40 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. I denne sammenheng skal pasienter med kjente allergier vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Otulfu.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

I de farmakokinetiske populasjonsanalysene i fase 3-studiene ble det undersøkt hvordan ustekinumabs farmakokinetikk ble påvirket av de legemidlene som brukes hyppigst av psoriasispatienter (inkludert paracetamol, ibuprofen, acetylsalisylsyre, metformin, atorvastatin, levotyrosin). Det var ingen indikasjoner på interaksjon med disse legemidlene. Forutsetningen for denne analysen var at minst 100 pasienter ($> 5\%$ av den undersøkte populasjonen) ble behandlet med de andre legemidlene i minst 90 % av studieperioden. Ustekinumabs farmakokinetikk ble ikke påvirket av samtidig bruk med MTX, NSAID-er, 6-merkaptopurin, azatioprin og orale kortikosteroider hos pasienter med psoriasisartritt, Crohns sykdom, eller tidligere eksponering for anti-TNF α -midler hos pasienter med psoriasisartritt eller Crohns sykdom.

Resultatene fra en *in vitro*-studie og en fase 1-studie hos forsøkspersoner med aktiv Crohns sykdom indikerer ikke behov for dosejustering hos pasienter som samtidig får CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for ustekinumab gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. I studier av Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikre prevensjonsmetoder under behandlingen og i minst 15 uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Data fra et moderat antall prospektivt registrerte graviditeter med kjent utfall etter eksponering for ustekinumab, inkludert mer enn 450 graviditeter med eksponering i første trimester, indikerer ingen økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser hos nyfødte.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Tilgjengelig klinisk erfaring er imidlertid begrenset. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Otulfi under graviditet.

Ustekinumab passerer placenta og har blitt påvist i serum hos spedbarn født av kvinnelige pasienter behandlet med ustekinumab under graviditet. Den kliniske betydningen av dette er ukjent, men risikoen for infeksjoner hos spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab kan være økt etter fødsel. Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

Amming

Begrensede data fra publisert litteratur indikerer at ustekinumab blir utskilt i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Det er ikke kjent om ustekinumab absorberes systemisk etter inntak. På grunn av mulig risiko for bivirkninger av ustekinumab hos ammende småbarn, må det tas en beslutning om amming skal opphøre under behandlingen og i opptil 15 uker etter behandlingen eller avslutte Otulfi-behandling av kvinnen tatt i betraktning fordelene ved å amme barnet og fordelene ved Otulfi-behandlingen.

Fertilitet

Effekten av ustekinumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene av voksen psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med ustekinumab var nasofaryngitt og hodepine. De fleste ble ansett som milde og gjorde det ikke nødvendig å seponere studiebehandlingen. De mest alvorlige bivirkningene som ble rapportert for ustekinumab er overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4). Generell sikkerhetsprofil var tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Tabell over bivirkninger

Sikkerhetsdata beskrevet under gjenspeiler eksponering hos voksne for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier av 6 710 pasienter (4 135 med psoriasis og/eller psoriasisartritt, 1 749 med Crohns sykdom og 826 pasienter med ulcerøs kolitt). Dette inkluderer eksponering for ustekinumab i de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene i de kliniske studiene hos pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt i minst 6 måneder (4 577 pasienter) eller minst 1 år (3 648 pasienter). 2 194 pasienter med psoriasis, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt ble eksponert i minst 4 år, mens 1 148 pasienter med psoriasis eller Crohns sykdom ble eksponert i minst 5 år.

Tabell 3 presenterer en liste over bivirkningene fra de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt hos voksne, samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til

< 1/100), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < 1/1 000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Liste over bivirkninger

Organklasser	Frekvens: Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, sinusitt Mindre vanlige: Cellulitt, dentale infeksjoner, herpes zoster, infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i øvre luftveier, vulvovaginal soppinfeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett, urtikaria) Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi, angioødem)
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Svimmelhet, hodepine Mindre vanlige: Facialispåse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: Orofaryngeale smerter Mindre vanlige: Tett nese Sjeldne: Allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni Svært sjeldne: Organiserende pneumoni*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Diaré, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Pruritus Mindre vanlige: Pustuløs psoriasis, hudavskalling, akne Sjeldne: Eksfoliativ dermatitt, hypersensitivitetsvaskulitt Svært sjeldne: Bulløs pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: Ryggsmarter, myalgi, artralgi Svært sjeldne: Lupuslignende syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: Trøtthet (fatigue), erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet Mindre vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødning, hematom, indurasjon, hevelse og pruritus), asteni

* Se pkt. 4.4, Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Frekvensen av infeksjoner og alvorlige infeksjoner var tilsvarende for ustekinumab- og placebogruppene i de placebokontrollerte studiene av pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. I de placebokontrollerte periodene av disse kliniske studiene var infeksjonsraten 1,36 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen og 1,34 for placebogruppen. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,03 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (30 alvorlige infeksjoner i 930 pasientår med oppfølging) og 0,03 for placebogruppen (15 alvorlige infeksjoner i 434 pasientår med oppfølging) (se pkt. 4.4).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 15 227 pasientår med ustekinumabeksponering hos 6 710 pasienter, var median oppfølging 1,2 år, 1,7 år for studier av psoriasis sykdom, 0,6 år for studier av Crohns sykdom og 2,3 år for studier av ulcerøs kolitt. Infeksjonsraten var 0,85 per pasientår og raten for alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår (289 alvorlige infeksjoner i løpet av 15 227 pasientår med oppfølging) for oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab. De alvorlige infeksjonene rapportert inkluderte pneumoni, analabscess, cellulitt, divertikulitt, gastroenteritt og virusinfeksjoner.

Pasienter med latent tuberkulose som samtidig ble behandlet med isoniazid utviklet ikke tuberkulose i de kliniske studiene.

Maligniteter

I den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt Crohns sykdom og ulcerøs kolitt var insidensen av maligniteter, bortsett fra ikke-melanom hudkreft, 0,11 per 100 pasientår med oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab (1 pasient i 929 pasientår med oppfølging) og 0,23 for pasienter behandlet med placebo (1 pasient i 434 pasientår med oppfølging). Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,43 per 100 pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (4 pasienter i 929 pasientår med oppfølging) og 0,46 for placebogruppen (2 pasienter i 433 pasientår med oppfølging).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 15 205 pasientår med ustekinumabeksponering hos 6 710 pasienter, var median oppfølging 1,2 år, 1,7 år for studier av psoriasissykdom, 0,6 år for studier av Crohns sykdom og 2,3 år for studier av ulcerøs kolitt. Det ble rapportert maligniteter, med unntak av ikke-melanom hudkreft, hos 76 pasienter i 15 205 pasientår med oppfølging (insidensen var 0,50 per 100 pasientår med oppfølging av ustekinumabgruppen). Malignitetsinsidensen rapportert hos ustekinumabgruppen var sammenlignbar med insidensen forventet i normalpopulasjonen (standardisert insidensratio = 0,94 [95 % konfidensintervall: 0,73; 1,18], justert for alder, kjønn og rase). De hyppigst observerte malignitetene, med unntak av ikke-melanom hudkreft, var prostatakreft, melanom, kolorektalkreft og brystkreft. Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,46 per 100 pasientår med oppfølging i ustekinumabgruppen (69 pasienter i 15 165 pasientår med oppfølging). Forholdet mellom pasienter med basal kontra skvamøs cellehudkreft (3:1) er sammenlignbart med forholdet forventet i den generelle populasjonen (se pkt. 4.4).

Overfølsomhets- og infusjonsreaksjoner

I intravenøse induksjonsstudier ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt ble ingen tilfeller av anafylaksi eller andre alvorlige infusjonsreaksjoner rapportert etter den intravenøse enkeltdosen. I disse studiene rapporterte 2,2 % av 785 pasienter som fikk placebo og 1,9 % av 790 pasienter behandlet med den anbefalte dosen av ustekinumab bivirkninger under eller innen en time etter infusjonen. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner på infusjonen, har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter fra 6 års alder med plakkpsoriasis

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i to fase 3-studier av pediatriske pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Den første studien var med 110 pasienter i alderen 12 til 17 år som ble behandlet i opptil 60 uker, og den andre studien var med 44 pasienter i alderen 6 til 11 år som ble behandlet i opptil 56 uker. Generelt var de rapporterte bivirkningene i disse to studiene med sikkerhetsdata opptil 1 år tilsvarende de sett i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Pediatriske pasienter som veier minst 40 kg med Crohns sykdom

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i én fase 1- og én fase 3-studie av pediatriske pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom opptil henholdsvis uke 240 og uke 52. Generelt var sikkerhetsprofilen i denne kohorten (n = 71) lignende den sett i tidligere studier hos voksne med Crohns sykdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeldoser opptil 6 mg/kg ble gitt intravenøst i de kliniske studiene uten at det oppsto dosebegrensende toksisitet. Ved overdosering anbefales det at pasienten følges opp for symptomer eller kliniske funn av bivirkninger og at relevant symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC kode: L04AC05

Otulfli er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistoff som binder seg med spesifisitet til det delte p40-proteinets subenhet av humant cytokin interleukin (IL)-12 og IL-23. Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre p40 fra å binde seg til IL-12R β 1-reseptorprotein som er uttrykt på overflaten av immunceller. Ustekinumab kan ikke binde seg til IL-12 eller IL-23 som allerede er bundet til IL-12R β 1-reseptorer på celleoverflaten. Dermed er det ikke sannsynlig at ustekinumab bidrar til komplement- eller antistoffmediert cytotoxiskitet for celler med IL-12- og/eller IL-23-reseptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner utskilt av aktiverte antigenpresenterende celler som makrofager og dendrittceller, og begge cytokinene deltar i immunfunksjoner. IL-12 stimulerer naturlige dreperceller (NK) og driver differensieringen av CD4⁺T-celler mot T-hjelper 1-fenotypen (Th1), IL-23 induserer T-hjelper 17-banen (Th17). Unormal regulering av IL-12 og IL-23 har imidlertid blitt assosiert med immunmedierte sykdommer som psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom.

Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom gjennom avbrytelse av Th1- og Th17- cytokine baner som er sentrale for patologien til disse sykdommene.

Hos pasienter med Crohns sykdom medførte behandling med ustekinumab en reduksjon i inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekal kalprotektin, i induksjonsfasen, som vedvarte gjennom vedlikeholdsfasen. CRP ble målt i studieforlengelsen, og reduksjoner observert i vedlikeholdsfasen vedvarte generelt til uke 252.

Immunisering

Ved langtidsforlengelsen av psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2), fikk voksne pasienter behandlet med ustekinumab i minst 3,5 år tilsvarende antistoffrespons på både pneumokokkpolysakkarid- og tetanusvaksiner som en ikke-systemisk behandlet psoriasis kontrollgruppe. Tilsvarende andeler av de voksne pasientene utviklet beskyttende nivåer av antipneumokokk- og antitetanusantistoffer, og antistofftitre var tilsvarende hos ustekinumab-behandlede som hos kontrollpasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble undersøkt i tre randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av to 8-ukers studier med intravenøs induksjon (UNITI-1 og UNITI-2) etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (IM-UNITI), som representerte 52 ukers behandling.

Induksjonsstudiene inkluderte 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pasienter. Det primære endepunktet for de to induksjonsstudiene var andel forsøkspersoner med klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI-skår på ≥ 100 poeng) i uke 6. Effektdata ble innhentet og analysert til og med uke 8 for begge studier. Samtidige doser av orale kortikosteroider, immunmodulerende midler,

aminosalisylater og antibiotika var tillatt, og 75 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. I begge studier ble pasienter randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av den anbefalte vektbaserte dosen på ca. 6 mg/kg (se tabell 1 pkt. 4.2), en fast dose på 130 mg ustekinumab eller placebo i uke 0.

Pasienter i UNITI-1 hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt tidligere anti-TNF α -behandling. Omtrent 48 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av 1 tidligere anti-TNF α -behandling og 52 % hadde ikke hatt effekt av 2 eller 3 tidligere anti-TNF α -behandlinger. I denne studien hadde 29,1 % av pasientene en utilstrekkelig innledende respons (primære ikke-respondere), 69,4 % responderte, men mistet respons (sekundære ikke-respondere) og 36,4 % tålte ikke anti-TNF α -behandlinger.

Pasienter i UNITI-2 hadde ikke hatt effekt av minst én konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider eller immunmodulerende midler, og var enten anti-TNF- α -naive (68,6 %) eller hadde tidligere fått, men ikke hatt effekt av anti-TNF α -behandling (31,4 %).

I både UNITI-1 og UNITI-2 hadde en signifikant større andel pasienter klinisk respons og remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo (tabell 4). Klinisk respons og remisjon var signifikant så tidlig som i uke 3 hos ustekinumab-behandlede pasienter og bedringen fortsatte til uke 8. I disse induksjonsstudiene var effekten større og vedvarte bedre i gruppen med vektbasert dose sammenlignet med 130 mg dosegruppe, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 4: Induksjon av klinisk respons og remisjon i UNITI-1 og UNITI 2

	UNITI-1 *		UNITI-2 **	
	Placebo N = 247	Anbefalt dose av ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Anbefalt dose av ustekinumab N = 209
Klinisk remisjon, uke 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 poengs respons, uke 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 poengs respons, uke 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

70 poengs respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 70 poeng

* Ikke effekt av anti-TNF α

** Ikke effekt av konvensjonell behandling

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) evaluerte 388 pasienter som oppnådde 100 poengs klinisk respons i uke 8 av induksjon med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Pasienter ble randomisert til å få et subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab hver 8. uke, 90 mg ustekinumab hver 12. uke eller placebo i 44 uker (for anbefalt vedlikeholdsdosering, se pkt. 4.2 i preparatomtale for Otulfi injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller ferdigfylt penn).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon og respons i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 5).

Tabell 5: Opprettholdt klinisk respons og remisjon i IM-UNITI (uke 44; 52 uker fra oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo [*]	90 mg ustekinumab hver 8. uke N = 128 [†]	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 129 [†]
	N = 131 [†]		

Klinisk remisjon	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinisk respons	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinisk remisjon hos pasienter:			
i remisjon ved start av vedlikeholdsbehandling	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
som kom inn fra studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
som var anti-TNF α -naive	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
som kom inn fra studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

* Placebogruppen besto av pasienter som hadde respons på ustekinumab og ble randomisert til å få placebo ved start av vedlikeholdsbehandling.

† Pasienter som hadde 100 poengs klinisk respons på ustekinumab ved start av vedlikeholdsbehandling

‡ Pasienter som hadde hatt effekt av anti-TNF α -behandling men ikke av konvensjonell behandling

§ Pasienter som var anti-TNF α -refraktære/intolerante

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

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

I IM-UNITI var det 29 av 129 pasienter som ikke opprettholdt respons på ustekinumab når de ble behandlet hver 12. uke og hadde anledning til dosejustering slik at de fikk ustekinumab hver 8. uke. Tap av respons ble definert som CDAI-skår ≥ 220 poeng og ≥ 100 poengs økning fra CDAI-skår ved baseline. Blant disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 41,4 % av pasientene 16 uker etter dosejustering.

Pasienter som ikke hadde klinisk respons på induksjon med ustekinumab i uke 8 av induksjonsstudiene UNITI-1 og UNITI-2 (476 pasienter), gikk inn i den ikke-randomiserte delen av vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) og fikk en 90 mg subkutan injeksjon av ustekinumab på det tidspunktet. Åtte uker senere oppnådde 50,5 % av pasientene klinisk respons og fortsatte å få vedlikeholdsdosering hver 8. uke. Blant disse pasientene med fortsatt vedlikeholdsdosering, opprettholdt de fleste respons (68,1 %) og oppnådde remisjon (50,2 %) i uke 44, med en andel tilsvarende som for pasientene som innledningsvis responderte på induksjon med ustekinumab.

Av 131 pasienter som responderte på induksjon med ustekinumab og ble randomisert til placebogruppen ved start av vedlikeholdsstudien, var det 51 som deretter mistet respons og fikk 90 mg ustekinumab subkutan hver 8. uke. De fleste av pasientene som mistet respons og fortsatte med ustekinumab gjorde dette innen 24 uker etter induksjonsinfusjonen. Av disse 51 pasientene oppnådde 70,6 % klinisk respons og 39,2 % oppnådde klinisk remisjon 16 uker etter første subkutane dose av ustekinumab.

I IM-UNITI kunne pasienter som fullførte studiens 44 uker fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 567 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab i studieforlengelsen ble klinisk remisjon og respons generelt opprettholdt til uke 252 både hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av TNF-behandling og de som ikke hadde hatt effekt av konvensjonell behandling.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i denne studieforlengelsen ved opptil 5 års behandling hos pasienter med Crohns sykdom.

Endoskopi

Endoskopisk utseende av mukosa ble evaluert hos 252 pasienter med forhåndsdefinert baseline endoskopisk sykdomsaktivitet i en substudie. Det primære endepunktet var endring fra baseline i SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), en sammensatt skår på tvers av 5 ileo-kolonsegmenter for nærvær/størrelse av sår, andel av mukosaoverflate dekket av sår, andel av mukosaoverflate rammet av andre lesjoner og nærvær/type av forsnevring/strikturer. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, var endringen i SES-CD-skår større i ustekinumabgruppen

(n = 155, gjennomsnittlig endring = -2,8) enn i placebogruppen (n = 97, gjennomsnittlig endring = -0,7, p = 0,012).

Fistelrespons

I en undergruppe av pasienter med drenerende fistler ved baseline (8,8 %; n = 26), oppnådde 12/15 (80 %) av de ustekinumab-behandlede pasientene en fistelrespons i løpet av 44 uker (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline i induksjonsstudien i antall drenerende fistler) sammenlignet med 5/11 (45,5 %) eksponert for placebo.

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) og SF-36-spørreskjema. I uke 8 hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og klinisk relevant forbedring i IBDQ-totalskår og SF-36 samlet skår for mental komponent i både UNITI-1 og UNITI-2 samt SF-36 samlet skår for fysisk komponent i UNITI-2, sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble generelt bedre opprettholdt hos ustekinumab-behandlede pasienter i IM-UNITI-studien til uke 44 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen til uke 252.

Immunogenisitet

Antistoffer mot ustekinumab kan utvikles under ustekinumab-behandling og de fleste er nøytraliserende. Dannelsen av antistoffer mot ustekinumab er assosiert med økt clearance av ustekinumab hos pasienter med Crohns sykdom. Det ble ikke observert noen redusert effekt. Det er ikke noen åpenbar sammenheng mellom nærvær av antistoffer mot ustekinumab og forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

Crohns sykdom hos barn

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble evaluert hos 48 pедиатriske pasienter som veide minst 40 kg, i en interimanalyse fra en multisenter fase-3 studie (UNITI-Jr) hos pедиатriske pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (definert med en pедиатrisk Crohns sykdomsaktivitetsindeks [PCDAI]-skår > 30) gjennom 52 ukers behandling (8 uker med induksjon og 44 uker med vedlikeholdsbehandling). Pasienter inkludert i studien hadde enten hatt utilstrekkelig respons på eller ikke tålt tidligere biologisk behandling eller konvensjonell behandling mot Crohns sykdom. Studien inkluderte en åpen induksjonsbehandling med en intravenøs enkeltdose av ustekinumab, på omtrent 6 mg/kg (se pkt. 4.2), etterfulgt av et randomisert dobbeltblindet subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab administrert enten hver 8. uke eller hver 12. uke.

Effektresultater

Det primære endepunktet til studien var klinisk remisjon i induksjonsuke 8 (definert som PCDAI-skår ≤ 10). Andelen av pasienter som oppnådde klinisk remisjon var 52,1 % (25/48) og er sammenlignbart med det som ble observert i fase 3-studiene av ustekinumab hos voksne.

Klinisk respons ble observert så tidlig som i uke 3. Andelen av pasienter med klinisk respons i uke 8 (definert som en reduksjon fra baseline i PCDAI-skår på $> 12,5$ poeng med en total PCDAI-skår ikke høyere enn 30) var 93,8 % (45/48).

Tabell 8 viser analysene for de sekundære endepunktene til og med vedlikeholdsuke 44.

Tabell 8: Sammenheng av sekundære endepunkter til og med vedlikeholdsuke 44

	90 mg ustekinumab hver 8. uke	90 mg ustekinumab hver 12. uke	Totalt antall pasienter N = 48
--	-------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------

	N = 23	N = 25	
Klinisk remisjon *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinisk remisjon hos pasienter som var i klinisk remisjon ved induksjonsuke 8 *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinisk respons †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopisk respons £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinisk remisjon er definert som PCDAI-skår ≤ 10 poeng.

§ Kortikosteroidfri remisjon er definert som PCDAI-skår ≤ 10 poeng og ikke brukt kortikosteroider siste 90 dager før uke M-44.

† Klinisk respons er definert som en reduksjon fra baseline i PCDAI-skår på $\geq 12,5$ poeng med en total PCDAI-skår ikke høyere enn 30.

£ Endoskopisk respons er definert som en reduksjon i SES-CD-skår på ≥ 50 % eller SES-CD-skår ≤ 2 , hos pasienter med en baseline SES-CD-skår på ≥ 3 .

Justering av doseringsfrekvens

Pasienter som startet med vedlikeholdsregimet og opplevde tap av respons (LOR) basert på PCDAI-skår, kunne få dosejustering. Pasientene fikk enten bytte fra behandling hver 12. uke til hver 8. uke eller fortsette med behandling hver 8. uke (sham-justering). To pasienter fikk dosejustering til det korte doseringsintervallet. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 100 % (2/2) av pasientene 8 uker etter dosejustering.

Sikkerhetsprofilen til induksjonsdoseregimet og begge vedlikeholdsdoseregimer i den pediatriske populasjonen som veide minst 40 kg er sammenlignbar med den som er fastslått i den voksne populasjonen med Crohns sykdom (se pkt. 4.8).

Inflammatoriske biomarkører i serum og feces

Gjennomsnittlig endring fra baseline til vedlikeholdsuken 44 i konsentrasjon av C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin var henholdsvis -11,17 mg/l (24,159) og -538,2 mg/kg (1271,33).

Helserelatert livskvalitet

Total IMPACT-III-skår og alle subdomener (tarmsymptomer, fatigue-relaterte systemiske symptomer og velvære) viste klinisk relevant forbedring etter 52 uker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter den anbefalte intravenøse induksjonsdosen var median maksimal serumkonsentrasjon av ustekinumab, observert 1 time etter infusjon, 126,1 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom.

Distribusjon

Median distribusjonsvolum under den terminale fasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose til pasienter med psoriasis varierte mellom 57 og 83 ml/kg.

Biotransformasjon

Nøyaktig metabolismevei er ikke kjent for ustekinumab.

Eliminasjon

Median systemisk clearance (CL) etter en enkelt intravenøs administrasjon til pasienter med psoriasis varierte mellom 1,99 og 2,34 ml/dag/kg. Median halveringstid ($t_{1/2}$) for ustekinumab var ca. 3 uker hos pasienter med Crohns sykdom, psoriasis og/eller psoriasisartritt, og varierte mellom 15 til 32 dager på tvers av alle psoriasis- og psoriasisartrittstudiene.

Linearitet

Systemisk eksponering for ustekinumab ($C_{\max}$ og AUC) øker på en ca. doseproporsjonal måte etter en intravenøs enkeltdose fra 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg.

Spesielle populasjoner

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Ingen spesifikke studier er utført med intravenøs ustekinumab på eldre eller pediatriske pasienter som veier mindre enn 40 kg.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble variasjon i ustekinumabs clearance påvirket av kroppsvekt, serumalbuminnivå, kjønn og status for antistoffer mot ustekinumab, mens kroppsvekt var viktigste kovariat som påvirket distribusjonsvolumet. Ved Crohns sykdom ble clearance også påvirket av C-reaktivt protein, status for TNF-antagonistsvikt og rase (asiatisk kontra ikke-asiatisk). Betydningen av disse kovariatene var innenfor $\pm 20\%$ av de vanlige eller referanseverdiene for de respektive farmakokinetikkparametrene, så dosejustering er ikke nødvendig for disse kovariatene. Samtidig bruk av immunmodulerende midler hadde ikke noen signifikant påvirkning på ustekinumabs omsetning.

Regulering av CYP450-enzym

Effekter av IL-12 og IL-23 på regulering av CYP450-enzym ble undersøkt i en *in vitro*-studie med humane hepatocytter, som viste at IL-12 og/eller IL-23 i nivåer på 10 ng/ml ikke påvirket human CYP450-enzymaktivitet (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4, se pkt. 4.5).

En fase 1, åpen legemiddelinteraksjonsstudie, studie CNTO1275CRD1003, ble utført for å evaluere effekten av ustekinumab på cytokrom P450-enzymaktivitet etter induksjon og vedlikeholdsdosering hos pasienter med aktiv Crohns sykdom ($n = 18$). Ingen klinisk signifikante endringer i eksponering av koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), dekstrometorfan (CYP2D6-substrat) eller midazolam (CYP3A-substrat) ble observert ved samtidig bruk av ustekinumab i godkjent dosering hos pasienter med Crohns sykdom (se pkt. 4.5).

Pediatrisk populasjon

Serumkonsentrasjoner av ustekinumab hos barn med Crohns sykdom som veide minst 40 kg, behandlet med den anbefalte vektbaserte dosen, var generelt sammenlignbare med de sett i den voksne populasjonen med Crohns sykdom behandlet med den vektbaserte dosen for voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare (f.eks. organotoksisitet) for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, utviklings- og reproduksjonstoksitet, inkludert sikkerhetsfarmakologisk vurdering. Ingen fødselsdefekter eller utviklingstoksikologi ble observert i studier av utviklings- og reproduksjonstoksitet i cynomolgusaper, og det var ingen tegn til påvirkning av fertilitetsindeks hos hanner. Ingen bivirkninger ble observert på fertilitetsindeks hos hunner ved bruk av analogt antistoff IL-12/23 i mus.

Dosenivåer i dyrestudier var ca. 45 ganger høyere enn den høyeste ekvivalente dosen tiltenkt psoriasis pasienter, og resulterte i maksimale serumkonsentrasjoner i aper som var mer enn 100 ganger de observert hos mennesker.

Da egnede modeller for et antistoff uten kryssreaktivitet mot gnager IL-12/23 p40 ikke er kjent ble karsinogenitetsstudier ikke gjennomført med ustekinumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

EDTA-dinatriumsaltdihydrat (E385)
L-histidin

L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
L-metionin
Polysorbat 80 (E433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Otulfi skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Otulfi skal ikke administreres i samme intravenøse slange samtidig med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.
Skal ikke fryses.

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 15–25 °C.

Ikke sett tilbake i kjøleskap etter fortynning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart, hvis ikke fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

26 ml oppløsning i hetteglass type I-glass 30 ml lukket med en gummipropp av bromobutyl. Otulfi er tilgjengelig i pakninger med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Otulfi-hetteglasset bør ikke ristes. Oppløsningen bør undersøkes visuelt med tanke på partikler eller misfarging før den injiseres. Oppløsningen er klar, fargeløs til svakt brun-gul. Legemidlet bør ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller uklar, eller om det er fremmede partikler til stede.

Fortynning

Otulfi konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes og tilberedes av helsepersonell ved aseptisk teknikk.

1. Beregn dose og nødvendig antall Otulfi-hetteglass basert på pasientens vekt (se pkt. 4.2, tabell 1). Hvert 26 ml hetteglass med Otulfi inneholder 130 mg ustekinumab. Bruk kun fulle hetteglass med Otulfi.
2. Trekk opp og kast et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning fra 250 ml infusjonspose tilsvarende volumet av Otulfi som skal tilsettes. (kast 26 ml natriumklorid for hvert hetteglass med Otulfi som trengs, for 2 hetteglass kast 52 ml, for 3 hetteglass kast 78 ml, for 4 hetteglass kast 104 ml)
3. Trekk opp 26 ml Otulfi fra hvert hetteglass som trengs og tilsett det til 250 ml infusjonspose. Endelig volum i infusjonsposen skal være 250 ml. Bland forsiktig.

4. Undersøk den fortynnede oppløsningen visuelt før administrasjon. Skal ikke brukes dersom synlige ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
5. Administrer den fortynnede oppløsningen over en periode på minst 1 time. Infusjonen skal gjennomføres innen 24 timer etter fortynning i infusjonsposen.
6. Bruk kun infusjonssett med sterilt, pyrogenfritt, lavproteinbindende slangefilter (porestørrelse 0,2 mikrometer).
7. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1863/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines [Agency](https://www.ema.europa.eu/)) <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning
Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass på 0,5 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Ustekinumab er et humant IgG1κ monoklonalt antistoff til interleukin (IL)-12/23 fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i en eggstokkcellelinje fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon).

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt brun-gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis

Otulf er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som ikke responderer på, har en kontraindikasjon mot eller ikke tåler annen systemisk behandling inkludert ciklosporin, metotreksat (MTX) eller PUVA (psoralen og ultrafiolett A) (se pkt. 5.1).

Pediatrisk plakkpsoriasis

Otulf er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 års alder og som ikke kontrolleres tilstrekkelig, eller som ikke tåler, annen systemisk behandling eller fototerapi (se pkt. 5.1).

Psoriasisartritt (PsA)

Otulf, alene eller i kombinasjon med MTX, er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter når responsen til tidligere behandling med ikke-biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig (se avsnitt 5.1).

Crohns sykdom hos voksne

Otulf er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist.

Crohns sykdom hos barn

Otulf er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom hos pediatriske pasienter som veier minst 40 kg, som har hatt utilstrekkelig respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Otulf skal brukes under veiledning og oppfølging av leger som har erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander hvor Otulf er indisert.

Dosering

Plakkpsoriasis

Den anbefalte startdosen for Otulf er 45 mg administrert subkutan, etterfulgt av 45 mg 4 uker senere og deretter hver 12. uke.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 28 uker med behandling.

Pasienter med kroppsvekt > 100 kg

For pasienter med kroppsvekt > 100 kg er startdosen 90 mg administrert subkutan, etterfulgt av 90 mg 4 uker senere og deretter hver 12. uke. 45 mg doser var også effektivt for disse pasientene, men 90 mg ga større effekt (se pkt. 5.1, tabell 3).

Psoriasisartritt (PsA)

Den anbefalte startdosen for Otulf er 45 mg administrert subkutan, etterfulgt av en dose på 45 mg 4 uker senere og deretter hver 12. uke. Alternativt kan 90 mg brukes hos pasienter med en kroppsvekt > 100 kg.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 28 uker med behandling.

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ustekinumab har ikke blitt undersøkt hos disse pasientene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ustekinumab hos barn med psoriasis under 6 år eller hos barn med psoriasisartritt under 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 år eller eldre)

Den anbefalte dosen av Otulfi basert på kroppsvekt er vist nedenfor (tabell 1 og 2). Otulfi skal administreres i uke 0 og 4 og deretter hver 12. uke.

Tabell 1 Anbefalt dose av Otulfi ved pediatrisk psoriasis

Kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

For å beregne injeksjonsvolum (ml) til pasienter < 60 kg, bruk følgende formel: kroppsvekt (kg) x 0,0083 (ml/kg) eller se tabell 2. Beregnet volum skal rundes av til nærmeste 0,01 ml og administreres med en 1 ml gradert sprøyte. Det finnes hetteglass med 45 mg for pediatriske pasienter som skal ha en lavere dose enn 45 mg.

Tabell 2 Injeksjonsvolum av Otulfi for pediatriske psoriasispasienter < 60 kg

Kroppsvekt ved doseringstidspunkt (kg)	Dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39

48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 28 uker med behandling.

Voksne

Crohns sykdom

I behandlingsregimet administreres første dose av Otulfi intravenøst. For dosering av det intravenøse doseringsregimet, se pkt. 4.2 i preparatomtale for Otulfi 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Den første subkutane dosen med 90 mg Otulfi bør gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. Etter dette anbefales dosering hver 12. uke.

Pasienter som ikke har vist tilstrekkelig respons 8 uker etter første subkutane dose, kan få en ny subkutan dose på dette tidspunktet (se pkt. 5.1).

For pasienter som mister respons ved dosering hver 12. uke, kan det være gunstig å øke doseringsfrekvensen til hver 8. uke (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pasienter kan deretter doseres hver 8. uke eller hver 12. uke basert på klinisk vurdering (se pkt. 5.1). Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk effect 16 uker etter den intravenøse induksjonsdosen eller 16 uker etter bytte til vedlikeholdsdosering hver 8. uke.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med Otulfi. Hos pasienter som har respondert på behandling med Otulfi, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Dersom behandling avbrytes ved Crohns sykdom er det sikkert og effektivt å gjenoppta behandling med subkutan dosering hver 8. uke.

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ustekinumab har ikke blitt undersøkt hos disse pasientene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Crohns sykdom hos barn (pasienter som veier minst 40 kg)

I behandlingsregimet administreres første dose av OTULFI intravenøst. For dosering av det intravenøse doseringsregimet, se pkt. 4.2 i preparatomtale for OTULFI 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Den første subkutane dosen med 90 mg OTULFI skal gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. Etter dette anbefales dosering hver 12. uke.

For pasienter som mister respons ved dosering hver 12. uke, kan det være gunstig å øke doseringsfrekvensen til hver 8. uke (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pasienter kan deretter doseres hver 8. uke eller hver 12. uke basert på klinisk vurdering (se pkt. 5.1).

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk effekt 16 uker etter den intravenøse induksjonsdosen eller 16 uker etter dosejustering.

Behandling med immunmodulerende midler, 5-aminosalisylat (5-ASA)-forbindelser, antibiotika og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med OTULFI. Hos pasienter som har respondert på behandling med OTULFI, kan disse legemidlene reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Sikkerhet og effekt av ustekinumab til behandling av Crohns sykdom hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 40 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Otulfi 45 mg hetteglass eller 45 mg og 90 mg ferdigfylte sprøyter er kun til subkutan injeksjon. Hvis mulig, skal man unngå hudområder med psoriasis som injeksjonssted.

Etter tilstrekkelig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk og hvis legen synes det er hensiktsmessig kan pasienter eller deres omsorgspersoner injisere Otulfi. Legen må imidlertid sikre egnet oppfølging av pasienten. Pasienter eller deres omsorgspersoner bør læres opp til å injisere den forskrevne mengden Otulfi ifølge retningslinjer gitt i pakningsvedlegget. Utfyllende instruksjoner for administrasjon finnes i pakningsvedlegget.

For ytterligere informasjon om tilberedning og spesielle forholdsregler for håndtering, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Aktiv og klinisk viktig infeksjon (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for infeksjoner og reaktivere latente infeksjoner. Alvorlige bakterielle-, sopp- og virusinfeksjoner er observert hos pasienter som får ustekinumab i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8).

Opportunistiske infeksjoner, inkludert reaktivering av tuberkulose, andre opportunistiske bakterieinfeksjoner (inkludert atypisk mykobakterieinfeksjon, listeriameningitt, legionellapneumoni og nokardiose), opportunistiske soppinfeksjoner, opportunistiske virusinfeksjoner (inkludert encefalitt forårsaket av herpes simplex 2) og parasittinfeksjoner (inkludert okulær toksoplasmose), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av Otulfi hos pasienter med kronisk infeksjon eller stadig tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.3).

Før igangsetting av behandling med Otulfi bør det vurderes om pasientene har tuberkulose. Otulfi må ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent tuberkulose bør

igangsettes før administrering av Otulfi. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før igangsetting av Otulfi hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får Otulfi bør følges nøye opp med hensyn til symptomer eller kroppslige funn på aktiv tuberkulose under og etter behandling.

Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom symptomer eller kroppslige funn indikerer tilstedeværelse av en infeksjon. Hvis pasienten utvikler en alvorlig infeksjon bør han/hun følges opp nøye og Otulfi bør ikke tas før infeksjonen er kurert.

Maligniteter

Immunsuppressive midler som ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for malignitet. Noen pasienter som fikk ustekinumab i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis utviklet kutan og nonkutan malignitet (se pkt. 4.8). Risikoen for malignitet kan være høyere hos psoriasispatienter som har blitt behandlet med andre biologiske legemidler tidligere i sykdomsforløpet.

Ingen studier har inkludert pasienter som tidligere har hatt malign sykdom, eller som fortsetter behandling med ustekinumab etter at de har utviklet malignitet. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Otulfi hos disse pasientene.

Alle pasienter, spesielt de over 60 år, pasienter med en anamnese med langvarig immunsuppressiv behandling eller de med en anamnese med PUVA-behandling, bør overvåkes for hudkreft (se pkt. 4.8).

Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner

Systemiske

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring, i enkelte tilfeller flere dager etter behandling. Anafylaksi og angioødem har forekommet. Hvis det oppstår en anafylaktisk eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon må adekvat behandling igangsettes, og administrasjon av Otulfi må seponeres umiddelbart (se pkt. 4.8).

Respiratoriske

Tilfeller av allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni og ikke-infeksiøs organiserende pneumoni har blitt rapportert ved bruk av ustekinumab etter markedsføring. Kliniske funn omfattet hoste, dyspné og interstitielle infiltrater etter én til tre doser. Alvorlige utfall har omfattet respirasjonssvikt og langvarig sykehusopphold. Bedring har vært rapportert etter seponering av ustekinumab, og også i noen tilfeller etter bruk av kortikosteroider. Hvis infeksjon har blitt utelukket og diagnosen er bekreftet, skal ustekinumab seponeres og nødvendig behandling iverksettes (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære hendelser

Kardiovaskulære hendelser, inkludert myokardinfarkt og hjerneslag, har blitt observert hos pasienter med psoriasis eksponert for ustekinumab i en observasjonsstudie etter markedsføring. Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom bør vurderes regelmessig under behandling med Otulfi.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (som Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Otulfi. Det er ikke gjort studier av pasienter som nylig har fått levende virus eller levende bakteriell vaksine. Det er ikke tilgjengelige data for overføring av sekundærinfeksjon fra levende vaksiner hos pasienter som får ustekinumab. Før vaksiner med levende virus eller bakterier bør behandling med Otulfi seponeres i minst 15 uker etter siste dose og ikke gjenopptas før tidligst to uker etter vaksinasjonen. Forskrivere bør konsultere preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning om samtidig bruk av immunsuppressive midler etter vaksiner.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.5 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

Pasienter som får Otulfi kan samtidig bruke inaktiverte eller ikke-levende vaksiner.

Langtidsbehandling med ustekinumab undertrykker ikke humoral immunrespons på pneumokokkpolysakkarid- eller tetanusvaksiner (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med immunsuppressive midler

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for ustekinumab gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. I studier av Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. Forsiktighet bør utvises når samtidig bruk av Otulfi og andre immunsuppressive midler vurderes, eller ved overgang fra andre immunsuppressive biologiske legemidler (se pkt. 4.5).

Immunterapi

Ustekinumab har ikke blitt vurdert hos pasienter som har gjennomgått spesifikk immunterapi. Det er ikke kjent om ustekinumab kan påvirke spesifikk immunterapi.

Alvorlige hudlidelser

Eksfoliativ dermatitt har blitt rapportert etter behandling med ustekinumab hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8). Pasienter med plakkpsoriasis kan utvikle erytroderm psoriasis, med symptomer som ikke kan skilles klinisk fra eksfoliativ dermatitt, som del av det naturlige sykdomsforløpet. Som del av oppfølgingen av pasientens psoriasis bør leger være oppmerksomme på symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt. Dersom slike symptomer oppstår, bør egnet behandling innledes. Otulfi skal seponeres ved mistanke om en legemiddelreaksjon.

Lupusrelaterte tilstander

Tilfeller av lupusrelaterte tilstander har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab, inkludert kutan lupus erythematosus og lupuslignende syndrom. Dersom lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte hudområder, eller hvis ledsaget av artralgi, skal pasienten oppsøke legehjelp umiddelbart. Dersom diagnosen lupusrelatert tilstand bekreftes, skal ustekinumab seponeres og egnet behandling innledes.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det ble ikke sett ulikheter i effekt eller sikkerhet hos pasienter eldre enn 65 år som fikk ustekinumab sammenlignet med yngre pasienter i kliniske studier ved godkjente indikasjoner, men antallet pasienter som er 65 år eller eldre, er imidlertid ikke tilstrekkelig til å fastslå om de reagerer annerledes enn yngre pasienter. Da det er en generell høyere forekomst av infeksjoner i den eldre populasjonen, skal det utvises forsiktighet ved behandling av eldre.

Polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass på 0,5 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt sprøyte på 0,5 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt sprøyte på 1 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. I denne sammenheng skal pasienter med kjente allergier vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Otulfi.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

I de farmakokinetiske populasjonsanalysene i fase 3-studiene ble det undersøkt hvordan ustekinumabs farmakokinetikk ble påvirket av de legemidlene som brukes hyppigst av psoriasispasienter (inkludert paracetamol, ibuprofen, acetylsalisylsyre, metformin, atorvastatin, levotyrosin). Det var ingen indikasjoner på interaksjon med disse legemidlene. Forutsetningen for denne analysen var at minst 100 pasienter (> 5 % av den undersøkte populasjonen) ble behandlet med de andre legemidlene i minst 90 % av studieperioden. Ustekinumabs farmakokinetikk ble ikke påvirket av samtidig bruk med MTX, NSAID-er, 6-merkaptopurin, azatioprin og orale kortikosteroider hos pasienter med psoriasisartritt, Crohns sykdom, eller tidligere eksponering for anti-TNF α -midler hos pasienter med psoriasisartritt eller Crohns sykdom.

Resultatene fra en *in vitro*-studie og en fase 1-studie hos forsøkspersoner med aktiv Crohns sykdom indikerer ikke behov for dosejustering hos pasienter som samtidig får CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for ustekinumab gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. I studier av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikre prevensjonsmetoder under behandlingen og i minst 15 uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Data fra et moderat antall prospektivt registrerte graviditeter med kjent utfall etter eksponering for ustekinumab, inkludert mer enn 450 graviditeter med eksponering i første trimester, indikerer ingen økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser hos nyfødte.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Tilgjengelig klinisk erfaring er imidlertid begrenset. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Otulfi under graviditet.

Ustekinumab passerer placenta og har blitt påvist i serum hos spedbarn født av kvinnelige pasienter behandlet med ustekinumab under graviditet. Den kliniske betydningen av dette er ukjent, men risikoen for infeksjoner hos spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab kan være økt etter fødsel. Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

Amming

Begrensede data fra publisert litteratur indikerer at ustekinumab blir utskilt i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Det er ikke kjent om ustekinumab absorberes systemisk etter inntak. På grunn av mulig risiko for bivirkninger av ustekinumab hos ammende småbarn, må det tas en beslutning om amming skal opphøre under behandlingen og i opptil 15 uker etter behandlingen eller avslutte

Otulf-behandling av kvinnen tatt i betrakning fordelene ved å amme barnet og fordelene ved Otulf-behandlingen.

Fertilitet

Effekten av ustekinumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulf har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene av voksen psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med ustekinumab var nasofaryngitt og hodepine. De fleste ble ansett som milde og gjorde det ikke nødvendig å seponere studiebehandlingen. De mest alvorlige bivirkningene som ble rapportert for ustekinumab er overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4). Generell sikkerhetsprofil var tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Tabell over bivirkninger

Sikkerhetsdata beskrevet under gjenspeiler eksponering hos voksne for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier av 6 710 pasienter (4 135 med psoriasis og/eller psoriasisartritt, 1 749 med Crohns sykdom og 826 pasienter med ulcerøs kolitt). Dette inkluderer eksponering for ustekinumab i de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene i de kliniske studiene hos pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt i minst 6 måneder (4 577 pasienter) eller minst 1 år (3 648 pasienter). 2 194 pasienter med psoriasis, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt ble eksponert i minst 4 år, mens 1 148 pasienter med psoriasis eller Crohns sykdom ble eksponert i minst 5 år.

Tabell 3 presenterer en liste over bivirkningene fra de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt hos voksne, samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter organklassesystem og etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Liste over bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens: Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, sinusitt Mindre vanlige: Cellulitt, dentale infeksjoner, herpes zoster, infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i øvre luftveier, vulvovaginal soppinfeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett, urtikaria) Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi, angioødem)
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Svimmelhet, hodepine Mindre vanlige: Facialispåse
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: Orofaryngeale smerter Mindre vanlige: Tett nese Sjeldne: Allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni Svært sjeldne: Organiserende pneumoni*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Diaré, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Pruritus

	Mindre vanlige: Pustuløs psoriasis, hudavskalling, akne Sjeldne: Eksfoliativ dermatitt, hypersensitivitetsvaskulitt Svært sjeldne: Bulløs pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: Ryggsmerter, myalgi, artralgi Svært sjeldne: Lupuslignende syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: Trøtthet (fatigue), erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet Mindre vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødning, hematom, indurasjon, hevelse og pruritus), asteni
* Se pkt. 4.4, Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Frekvensen av infeksjoner og alvorlige infeksjoner var tilsvarende for ustekinumab- og placebogruppene i de placebokontrollerte studiene av pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. I de placebokontrollerte periodene av disse kliniske studiene var infeksjonsraten 1,36 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen og 1,34 for placebogruppen. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,03 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (30 alvorlige infeksjoner i 930 pasientår med oppfølging) og 0,03 for placebogruppen (15 alvorlige infeksjoner i 434 pasientår med oppfølging) (se pkt. 4.4).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 15 227 pasientår med ustekinumabeksponering hos 6 710 pasienter, var median oppfølging 1,2 år, 1,7 år for studier av psoriasissykdom, 0,6 år for studier av Crohns sykdom og 2,3 år for studier av ulcerøs kolitt. Infeksjonsraten var 0,85 per pasientår og raten for alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår (289 alvorlige infeksjoner i løpet av 15 227 pasientår med oppfølging) for oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab. De alvorlige infeksjonene rapportert inkluderte pneumoni, analabscess, cellulitt, divertikulitt, gastroenteritt og virusinfeksjoner.

Pasienter med latent tuberkulose som samtidig ble behandlet med isoniazid utviklet ikke tuberkulose i de kliniske studiene.

Maligniteter

I den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt var insidensen av maligniteter, bortsett fra ikke-melanom hudkreft, 0,11 per 100 pasientår med oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab (1 pasient i 929 pasientår med oppfølging) og 0,23 for pasienter behandlet med placebo (1 pasient i 434 pasientår med oppfølging). Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,43 per 100 pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (4 pasienter i 929 pasientår med oppfølging) og 0,46 for placebogruppen (2 pasienter i 433 pasientår med oppfølging).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 15 205 pasientår med ustekinumabeksponering hos 6 710 pasienter, var median oppfølging 1,2 år, 1,7 år for studier av psoriasissykdom, 0,6 år for studier av Crohns sykdom og 2,3 år for studier av ulcerøs kolitt. Det ble rapportert maligniteter, med unntak av ikke-melanom hudkreft, hos 76 pasienter i 15 205 pasientår med oppfølging (insidensen var 0,50 per 100 pasientår med oppfølging av ustekinumabgruppen). Malignitetsinsidensen rapportert hos ustekinumabgruppen var sammenlignbar med insidensen forventet i normalpopulasjonen (standardisert insidensratio = 0,94 [95 % konfidensintervall: 0,73; 1,18], justert for alder, kjønn og rase).

De hyppigst observerte malignitetene, med unntak av ikke-melanom hudkreft, var prostatakreft, melanom, kolorektalkreft og brystkreft. Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,46 per 100 pasientår med oppfølging i ustekinumabgruppen (69 pasienter i 15 165 pasientår med oppfølging). Forholdet mellom pasienter med basal kontra skvamøs cellehudkreft (3:1) er sammenlignbart med forholdet forventet i den generelle populasjonen (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner

Urtikaria og annet utslett ble observert hos < 1 % av pasientene under de kontrollerte periodene av de kliniske psoriasis- og psoriasisartrittstudiene av ustekinumab (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter fra 6 års alder med plakkpsoriasis

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i to fase 3-studier av pediatriske pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Den første studien var hos 110 pasienter i alderen 12 til 17 år behandlet i opptil 60 uker, og den andre studien var hos 44 pasienter i alderen 6 til 11 år behandlet i opptil 56 uker. Generelt var de rapporterte bivirkningene i disse to studiene med sikkerhetsdata opptil 1 år tilsvarende de sett i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Pediatriske pasienter som veier minst 40 kg med Crohns sykdom

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i én fase 1- og én fase 3-studie av pediatriske pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom opptil henholdsvis uke 240 og uke 52. Generelt var sikkerhetsprofilen i denne kohorten (n = 71) lignende den sett i tidligere studier hos voksne med Crohns sykdom.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Enkelt doser opptil 6 mg/kg ble gitt intravenøst i de kliniske studiene uten at det oppsto dosebegrensende toksisitet. Ved overdosering anbefales det at pasienten følges opp for symptomer eller kliniske funn av bivirkninger og at relevant symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC kode: L04AC05

Otulfu er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistoff som binder seg med spesifisitet til det delte p40-proteinets subenhet av humant cytokin interleukin (IL)-12 og IL-23. Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre p40 fra å binde seg til IL-12R β 1-reseptorproteinene som er uttrykt på overflaten av immunceller. Ustekinumab kan ikke binde seg til IL-12 eller IL-23 som allerede er bundet til IL-12R β 1-reseptorer på celleoverflaten. Dermed er det ikke sannsynlig at ustekinumab bidrar til komplement- eller antistoffmediert cytotoxicitet for celler med IL-12- og/eller IL-23-reseptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner utskilt av aktiverte antigenpresenterende celler som makrofager og dendrittceller, og begge cytokinene deltar i immunfunksjoner. IL-12 stimulerer naturlige dreperceller (NK) og driver differensieringen av CD4⁺T-celler mot T-hjelper 1-fenotypen (Th1), IL-23 induserer T-hjelper 17-banen (Th17). Unormal regulering av IL-12 og IL-23 har imidlertid blitt assosiert med immunmedierte sykdommer som psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom.

Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom gjennom avbrytelse av Th1- og Th17- cytokine baner som er sentrale for patalogien til disse sykdommene.

Hos pasienter med Crohns sykdom medførte behandling med ustekinumab en reduksjon i inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, i induksjonsfasen, som vedvarte gjennom vedlikeholdsfasen. CRP ble målt i studieforlengelsen, og reduksjoner observert i vedlikeholdsfasen vedvarte generelt til uke 252.

Immunisering

Ved langtidsforlengelsen av psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2), fikk voksne pasienter behandlet med ustekinumab i minst 3,5 år tilsvarende antistoffrespons på både pneumokokkpolysakkarid- og tetanusvaksiner som en ikke-systemisk behandlet psoriasis kontrollgruppe. Tilsvarende andeler av de voksne pasientene utviklet beskyttende nivåer av antipneumokokk- og antitetanusantistoffer, og antistofftitre var tilsvarende hos ustekinumab-behandlede som hos kontrollpasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis (voksne)

Effekt og sikkerhet av ustekinumab ble undersøkt i to randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte studier av 1 996 pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var kandidater for fototerapi eller systemisk terapi. I tillegg ble ustekinumab og etanercept sammenlignet i en randomisert, utprøverblindet studie hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med dårlig respons på, intoleranse overfor eller kontraindikasjon overfor ciklosporin, MTX eller PUVA.

766 pasienter ble vurdert i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1). 53 % av disse pasientene var enten ikke-respondere, intolerante eller hadde en kontraindikasjon overfor annen systemisk behandling. Pasienter randomisert til ustekinumab fikk doser på 45 mg eller 90 mg ved uke 0 og 4, etterfulgt av den samme dosen hver 12. uke. Pasientene randomisert til å motta placebo i uke 0 og 4 krysset over og fikk ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) i uke 12 og 16, og videre dosering hver 12. uke. Pasienter som opprinnelig ble randomisert til å få ustekinumab og som oppnådde en respons på 75 på Psoriasis areal- og alvorlighetsindeks (PASI-forbedring på minst 75 % i forhold til utgangsverdien) i både uke 28 og 40, ble re-randomisert til å motta ustekinumab hver 12. uke eller til placebo (dvs. seponering av behandling). Pasienter som ble randomisert på nytt til placebo uke 40 begynte igjen med ustekinumab i det opprinnelige doseringsregimet når de opplevde minst 50 % reduksjon av sin PASI-forbedring oppnådd i uke 40. Alle pasienter ble fulgt i opptil 76 uker etter første administrasjon av studiebehandlingen.

1 230 pasienter ble vurdert i psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2). 61 % av disse pasientene var enten ikke-respondere, intolerante eller hadde en kontraindikasjon overfor annen systemisk behandling. Pasienter som ble randomisert til å få ustekinumab fikk doser på 45 mg eller 90 mg ved uke 0 og uke 4 etterfulgt av en tilleggsdose ved uke 16.

Pasienter randomisert til å få placebo ved uke 0 og 4 ble krysset over til enten ustekinumab 45 mg eller 90 mg i uke 12 og 16. Alle pasientene ble fulgt i opptil 52 uker etter første administrasjon av studiebehandlingen.

I psoriasisstudie 3 (ACCEPT) ble 903 pasienter med moderat til alvorlig psoriasis som hadde en dårlig respons på, var intolerante overfor eller hadde en kontraindikasjon overfor annen systemisk behandling evaluert. Effekten av ustekinumab ble sammenlignet med etanercept og sikkerheten for ustekinumab og etanercept ble vurdert. I løpet av de 12 uker lange perioden med aktiv kontroll, ble pasientene randomisert til etanercept (50 mg to ganger per uke), 45 mg ustekinumab ved uke 0 og 4, eller ustekinumab 90 mg ved uke 0 og 4.

Sykdomskarakteristika var generelt konsistente på tvers av alle behandlingsgrupper i psoriasisstudiene 1 og 2, med mediane utgangsverdier fra 17 til 18 for PASI, Body Surface Area (BSA) ≥ 20 og median Dermatology Life Quality Index (DLQI) i området fra 10 til 12. Omtrent en tredjedel

(psoriasisstudie 1) og en fjerdedel (psoriasisstudie 2) av pasientene hadde psoriasis artritt (PsA). Tilsvarende alvorlighet av sykdommen ble også sett i psoriasisstudie 3.

Det primære endepunktet i disse studiene var andel pasienter som fikk en PASI 75-respons i forhold til utgangsverdien i uke 12 (se tabellene 4 og 5).

Tabell 4 Sammenndrag av klinisk respons i studie 1 (PHOENIX 1) og studie 2 (PHOENIX 2)

	Uke 12 2 doser (uke 0 og uke 4)			Uke 28 3 doser (uke 0, uke 4 og uke 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasisstudie 1					
Antall randomiserte pasienter	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 ingen eller minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Antall pasienter ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75-respons N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Antall pasienter > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75-respons N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasisstudie 2					
Antall randomiserte pasienter	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 ingen eller minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Antall pasienter ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75-respons N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Antall pasienter > 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 ved sammenligning med placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

Tabell 5 Sammenndrag av klinisk respons ved uke 12 i psoriasisstudie 3 (ACCEPT)

	Psoriasisstudie 3		
	Etanercept 24 doser (50 mg to ganger per uke)	Ustekinumab 2 doser (uke 0 og uke 4)	
		45 mg	90 mg
Antall randomiserte pasienter	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 ingen eller minimal N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Antall pasienter ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75-respons N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Antall pasienter > 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 i sammenligning med etanercept.

^b p = 0,012 for ustekinumab 45 mg i sammenligning med etanercept.

I psoriasisstudie 1 var vedlikehold av PASI 75 signifikant bedre med kontinuerlig behandling enn med seponering av behandling ($p < 0,001$). Lignende resultater ble oppnådd med hver dosegruppe med ustekinumab. 89 % av pasientene som var randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling, og 63 % av pasientene som var randomisert på nytt til placebo (seponering av behandling) var PASI 75-respondere etter 1 år (uke 52) ($p < 0,001$). Tilsvarende var 84 % av pasientene randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling og 19 % av pasientene randomisert på nytt til placebo (seponering av behandling) PASI 75-respondere etter 18 måneder (uke 76). 82 % av pasientene randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling var PASI 75-respondere etter 3 år (uke 148). 80 % av pasientene randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling var PASI 75-respondere etter 5 år (uke 244).

Hos pasienter randomisert på nytt til placebo og som begynte på nytt med sin opprinnelige ustekinumab-behandling etter tap av ≥ 50 % av PASI-forbedringen, fikk 85 % igjen PASI 75-respons innen 12 uker etter å ha begynt på nytt med behandling.

Psoriasisstudie 1 viste at begge ustekinumab-gruppene hadde signifikant bedre effekt enn placebo ved uke 2 og uke 12 i DLQI (Dermatology Life Quality Index) i forhold til utgangsverdien. Forbedringen vedvarte til og med uke 28. Lignende signifikante forbedringer ble oppnådd i Psoriasis 2-studien ved uke 4 og 12, som vedvarte til og med uke 24. I Psoriasis 1-studien var neglepsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), totalskårene i de fysiske og psykiske subskalaene i SF-36 og i Itch (kløe) Visual Analogue Scale (VAS) signifikant mer forbedret i ustekinumabgruppene enn i placebogruppen. I Psoriasis 2-studien, var Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og Work Limitations Questionnaire (WLQ) også signifikant mer forbedret i hver ustekinumabgruppe enn i placebogruppen.

Psoriasisartritt (voksne)

Ustekinumab har vist seg å forbedre symptomer, fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet og redusere progresjonsraten av perifer leddskade hos voksne pasienter med aktiv PsA.

Sikkerheten og effekten av ustekinumab ble vurdert i 927 pasienter i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hos pasienter med aktiv PsA (≥ 5 hovne ledd og ≥ 5 ømme ledd) på tross av ikkesteroid antiinflammatorisk middel (NSAID) behandling eller sykdomsmodifiserende antirevmatisk (DMARD) behandling. Pasienter i disse studier har vært diagnostisert med PsA i minst 6 måneder. Pasienter med hver undertype av PsA ble tatt med i studien, inkludert polyartikulær artritt uten tegn på gikt knuter (39 %), spondylitt med perifer artritt (28 %), asymmetrisk perifer artritt (21 %), distal interfalangeal medvirkning (12 %) og mutilerende artritt (0,5 %). Over 70 % og 40 % av pasientene i begge studiene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved grunnlinje. Pasienter ble randomisert til å motta behandling med dosering av ustekinumab på 45 mg, 90 mg eller placebo subkutant ved uke 0 og 4 etterfulgt av hver 12. uke (q12q). Cirka 50 % av pasienter fortsatte med stabile doser av MTX (≤ 25 mg/uke).

I PsA-studie 1 (PSUMMIT I) og PsA-studie 2 (PSUMMIT II) hadde henholdsvis 80 % og 86 % av pasientene tidligere blitt behandlet med DMARD-er. I studie 1 var tidligere behandling med antitumornekrosefaktor-middel (TNF) α ikke tillatt. I studie 2 hadde de fleste av pasientene (58 %, $n = 180$) tidligere blitt behandlet med ett eller flere anti-TNF α -middel(er) der over 70 % hadde seponert sin anti-TNF α -behandling som følge av mangel på effekt eller intoleranse på et hvilket som helst tidspunkt.

Tegn og symptomer

Behandling med ustekinumab resulterte i signifikante forbedringer i måling av sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 24. Det primære sluttpunktet var prosenten av pasienter som oppnådde ACR 20-respons (American College of Rheumatology) ved uke 24. Hovedeffektresultatene vises i tabell 6 under.

Tabell 6 Antall pasienter som oppnådde klinisk respons i psoriasisartrittstudie 1 (PSUMMIT I) og -studie 2 (PSUMMIT II) ved uke 24

Psoriasisartrittstudie 1			Psoriasisartrittstudie 2		
PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg

Antall pasienter randomisert	206	205	204	104	103	105
ACR 20-respons, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %)a	101 (50 %)a	21 (20 %)	45 (44 %)a	46 (44 %)a
ACR 50-respons, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %)a	57 (28 %)a	7 (7 %)	18 (17 %)b	24 (23 %)a
ACR 70-respons, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %)a	29 (14 %)a	3 (3 %)	7 (7 %)c	9 (9 %)c
<i>Antall pasienter med ≥ 3 % BSAd</i>	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
Kombinert PASI 75- og ACR 20-respons, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %)a	62 (42 %)a	2 (3 %)	24 (30 %)a	31 (38 %)a
Antall pasienter ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20-response, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Antall pasienter med ≥ 3 % BSAd</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75-respons, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Antall pasienter > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20-respons, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Antall pasienter med ≥ 3 % BSAd</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75-response, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Antall pasienter med ≥ 3 % BSA-psoriasishudmedvirkning ved grunnlinje

ACR 20-, 50- og 70-respons fortsatte å bedres eller ble opprettholdt til og med uke 52 (PsA-studie 1 og 2) og uke 100 (PsA-studie 1). I PsA-studie 1 ble ACR 20-respons i uke 100 oppnådd hos 57 % og 64 % med henholdsvis 45 mg og 90 mg. I PsA-studie 2 ble ACR 20-respons i uke 52 oppnådd hos 47 % og 48 % med henholdsvis 45 mg og 90 mg.

Proporsjonen av pasienter som oppnår et modifisert PsA-responskriterierespons (PsARC) var også betraktelig høyere enn i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo ved uke 24. PsARC-respons ble opprettholdt til og med uke 52 og uke 100. En høyere proporsjon av pasienter behandlet med ustekinumab som hadde spondylitt med perifer artritt som deres hovedpresentasjon, demonstrerte 50 og 70 prosent forbedring i BASDAI-poeng (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) sammenlignet med placebo ved uke 24.

Responser observert i ustekinumabgrupper var tilsvarende hos pasienter som mottok og ikke mottok MTX samtidig, og ble opprettholdt til og med uke 52 og uke 100. Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med anti-TNF α -stoffer som mottok ustekinumab oppnådde en større respons ved uke 24 enn

pasienter som mottok placebo (ACR 20-respons ved uke 24 for 45 mg og 90 mg var henholdsvis 37 % og 34 % sammenlignet med placebo 15 %; $p < 0,05$), og respons ble opprettholdt til og med uke 52.

For pasienter med entesitt og/eller daktylitt ved grunnlinje ble signifikante forbedringer i entesitt- og daktylittpoeng observert i PsA-studie 1 i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo ved uke 24. I PsA-studie 2 ble det observert signifikante forbedringer i entesittpoeng og numerisk forbedring (ikke statistisk signifikant) i daktylittpoeng i ustekinumab 90 mg-gruppen sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer i entesittpoeng og daktylittpoeng ble opprettholdt til og med uke 52 og 100.

Radiografisk respons

Strukturell skade i både hender og føtter ble uttrykt som endring i total van der Heijde-Sharp-poeng (vdH-S-poeng), modifisert for PsA ved tillegg av distale fingerledd, sammenlignet med grunnlinje. Det ble gjennomført en prespesifisert integrert analyse ved kombinasjon av data fra 927 forsøkspersoner i PsA-studie 1 og 2. Ustekinumab viste en statistisk signifikant reduksjon i progresjonsraten for strukturell skade sammenlignet med placebo, målt som endring fra grunnlinje til uke 24 i total modifisert vdH-S-poeng (gjennomsnittlige $\pm$ SD poeng var $0,97 \pm 3,85$ i placebogruppen sammenlignet med $0,40 \pm 2,11$ og $0,39 \pm 2,40$ i ustekinumabgruppene med henholdsvis 45 mg ($p < 0,05$) og 90 mg ($p < 0,001$)). Denne effekten stammer fra PsA-studie 1. Effekten anses som påvist uavhengig av samtidig MTX-bruk, og ble opprettholdt til og med uke 52 (integrert analyse) og 100 (PsA-studie 1).

Fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet

Ustekinumab-behandlede pasienter viser signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert etter funksjonshemningsindeksen i helsevurderingsundersøkelsen (HAQ-DI) ved uke 24. Proporsjonen av pasienter som oppnår en klinisk betydningsfull forbedring ($\geq 0,3$) i HAQ-DI-poeng fra grunnlinje var også betraktelig høyere i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo. Forbedring i HAQ-DI-poeng fra grunnlinje ble opprettholdt til og med uke 52 og 100.

Det var signifikant forbedring i DLQI-poeng i ustekinumabgrupper sammenlignet med placebo ved uke 24, som ble opprettholdt til og med uke 52 og 100. I PsA-studie 2 var det en signifikant forbedring i poeng for funksjonell vurdering av behandling for kronisk sykdom-tretthet (FACIT-F) i ustekinumabgrupper når de sammenlignes med placebo ved uke 24. Proporsjonen av pasienter som oppnådde klinisk betydningsfull forbedring i tretthet (4 poeng i FACIT-F) var også betraktelig høyere i ustekinumabgrupper sammenlignet med placebo. Forbedring i FACIT-poeng ble opprettholdt til og med uke 52.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen med juvenil idiopatisk artritt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Pediatrik plakkpsoriasis

Det er vist at ustekinumab forbedrer tegn og symptomer og helserelatert livskvalitet hos pediatrike pasienter fra 6 års alder med plakkpsoriasis.

Ungdom (12-17 år)

Effekt av ustekinumab ble undersøkt hos 110 pediatrike pasienter i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, i en multisenter, fase 3, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie (CADMUS). Pasienter ble randomisert til å få placebo ($n = 37$) eller den anbefalte dosen av ustekinumab (se pkt. 4.2, $n = 36$) eller halvparten av den anbefalte dosen av ustekinumab ($n = 37$) ved subkutan injeksjon i uke 0 og 4 etterfulgt av dosering hver 12. uke (q12w). I uke 12 byttet pasienter behandlet med placebo over til å få ustekinumab («crossover»).

Pasienter med PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og BSA-involvering på minst 10 %, som var kandidater for systemisk behandling eller fototerapi, kunne inkluderes i studien. Cirka 60 % av pasientene var

tidligere eksponert for konvensjonell systemisk behandling eller fototerapi. Cirka 11 % av pasientene var tidligere eksponert for biologiske legemidler.

Det primære endepunktet var andel pasienter som oppnådde PGA-skår ingen (0) eller minimal (1) i uke 12. Sekundære endepunkter omfattet PASI 75, PASI 90, endring fra utgangsverdien i CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), endring fra utgangsverdien i PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) totalskalaskår i uke 12. I uke 12 viste personer behandlet med ustekinumab signifikant større forbedring i sin psoriasis og helserelaterte livskvalitet sammenlignet med placebo (tabell 7).

Alle pasienter ble fulgt opp for effekt i opptil 52 uker etter første administrasjon av studielegemiddel. Andelen av pasienter med PGA-skår ingen (0) eller minimal (1) og andelen som oppnådde PASI 75 viste en forskjell mellom gruppen behandlet med ustekinumab og placebo ved første besøk etter oppstart i uke 4, som var maksimal i uke 12. Forbedring av PGA, PASI, CDLQI og PedsQL vedvarte til uke 52 (tabell 7).

Tabell 7 Sammenndrag av primære og sekundære endepunkter i uke 12 og uke 52

Pediatrisk psoriasisstudie (CADMUS) (alder 12-17 år)			
	Uke 12		Uke 52
	Placebo	Anbefalt dose av ustekinumab	Anbefalt dose av ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomiserte pasienter	37	36	35
PGA			
PGA ingen (0) eller minimal (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
PGA ingen (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			
Endring fra utgangsverdi Gjennomsnitt (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI er et dermatologinstrument til vurdering av et hudproblems påvirkning av helserelatert livskvalitet i den pediatriske populasjonen. CDLQI på 0 eller 1 indikerer ingen påvirkning av barnets livskvalitet.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL totalskalaskår er et generelt mål for helserelatert livskvalitet utviklet til bruk i barne- og ungdomspopulasjoner. For placebogruppen i uke 12, N = 36

^e p = 0,028

I den placebokontrollerte perioden frem til uke 12 var effekten i gruppene med den anbefalte og halvparten av den anbefalte dosen generelt sammenlignbar for det primære endepunktet (henholdsvis 69,4 % og 67,6 %), selv om det var holdepunkter for en doserespons for andre effektkriterier (f.eks. PGA ingen (0), PASI 90). Etter uke 12 var effekten generelt høyere og mer langvarig i gruppen med den anbefalte dosen sammenlignet med gruppen med halvparten av den anbefalte dosen, hvor det hyppigere ble observert et lite tap i effekt mot slutten av hvert 12 ukers doseringsintervall. Sikkerhetsprofilen var sammenlignbar for den anbefalte dosen og halvparten av den anbefalte dosen.

Barn (6-11 år)

Effekt av ustekinumab ble undersøkt hos 44 pediatriske pasienter i alderen 6 til 11 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, i en åpen, multisenter, fase 3-studie med én behandlingsgruppe (CADMUS

Jr.). Pasienter ble behandlet med den anbefalte dosen av ustekinumab (se pkt. 4.2, n = 44) ved subkutan injeksjon i uke 0 og 4 etterfulgt av dosering hver 12. uke (q12w).

Pasienter med PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og BSA-involvering på minst 10 %, som var kandidater for systemisk behandling eller fototerapi, kunne inkluderes i studien. Cirka 43 % av pasientene var tidligere eksponert for konvensjonell systemisk behandling eller fototerapi. Cirka 5 % av pasientene var tidligere eksponert for biologiske legemidler.

Det primære endepunktet var andel pasienter som oppnådde PGA-skår ingen (0) eller «minimal» (1) i uke 12. Sekundære endepunkter omfattet PASI 75, PASI 90 og endring fra utgangsverdien i CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) i uke 12. I uke 12 viste personer behandlet med ustekinumab klinisk relevant forbedring i sin psoriasis og helse relaterte livskvalitet (tabell 8).

Alle pasienter ble fulgt opp for effekt i opptil 52 uker etter første administrasjon av studielegemiddel. Andelen av pasienter med PGA-skår ingen (0) eller minimal (1) i uke 12 var 77,3 %. Effekt (definert som PGA 0 eller 1) ble observert så tidlig som ved første besøk etter oppstart i uke 4, og andelen av forsøkspersoner som oppnådde PGA-skår 0 eller 1 økte til og med uke 16, og var deretter relativt stabil til uke 52. Forbedring av PGA, PASI og CDLQI vedvarte til uke 52 (tabell 8).

Tabell 8 Sammenheng av primære og sekundære endepunkter i uke 12 og uke 52

Pediatrisk psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (alder 6-11 år)		
	Uke 12	Uke 52
	Anbefalt dose av ustekinumab	Anbefalt dose av ustekinumab
	N (%)	N (%)
Inkluderte pasienter	44	41
PGA		
PGA ingen (0) eller minimal (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA ingen (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 %)
CDLQIa		
Pasienter med CDLQI > 1 ved baseline	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 eller 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: CDLQI er et dermatologinstrument til vurdering av et hudproblems påvirkning av helse relatert livskvalitet i den pediatriske populasjonen. CDLQI på 0 eller 1 indikerer ingen påvirkning av barnets livskvalitet.

Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble undersøkt i tre randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av to 8 ukersstudier med intravenøs induksjon (UNITI-1 og UNITI-2) etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (IM-UNITI), som representerte 52 ukers behandling.

Induksjonsstudiene inkluderte 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pasienter. Det primære endepunktet for de to induksjonsstudiene var andel forsøkspersoner med klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI-skår på ≥ 100 poeng) i uke 6. Effektdata ble innhentet og analysert til og med uke 8 for begge studier. Samtidige doser av orale kortikosteroider, immunmodulerende midler, aminosalisylater og antibiotika var tillatt, og 75 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. I begge studier ble pasienter randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av den anbefalte vektbaserte dosen på ca. 6 mg/kg (se pkt. 4.2 i preparatomtale for Otulfi 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning), en fast dose på 130 mg ustekinumab eller placebo i uke 0.

Pasienter i UNITI-1 hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt tidligere anti-TNF α -behandling. Omtrent 48 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av 1 tidligere anti-TNF α -behandling og 52 % hadde ikke hatt effekt av 2 eller 3 tidligere anti-TNF α -behandlinger. I denne studien hadde 29,1 % av pasientene en utilstrekkelig innledende respons (primære ikke-respondere), 69,4 % responderte men mistet respons (sekundære ikke-respondere) og 36,4 % tålte ikke anti-TNF α -behandlinger.

Pasienter i UNITI-2 hadde ikke hatt effekt av minst én konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider eller immunmodulerende midler, og var enten anti-TNF- α -naive (68,6 %) eller hadde tidligere fått men ikke hatt effekt av anti-TNF α -behandling (31,4 %).

I både UNITI-1 og UNITI-2 hadde en signifikant større andel pasienter klinisk respons og remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo (tabell 9). Klinisk respons og remisjon var signifikant så tidlig som i uke 3 hos ustekinumab-behandlede pasienter og bedringen fortsatte til uke 8. I disse induksjonsstudiene var effekten større og vedvarte bedre i gruppen med vektbasert dose sammenlignet med 130 mg dosegruppe, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 9: Induksjon av klinisk respons og remisjon i UNITI-1 og UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Anbefalt dose av ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Anbefalt dose av ustekinumab N = 209
Klinisk remisjon, uke 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 poengs respons, uke 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 poengs respons, uke 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

70 poengs respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 70 poeng

* Ikke effekt av anti-TNF α

** Ikke effekt av konvensjonell behandling

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) evaluerte 388 pasienter som oppnådde 100 poengs klinisk respons i uke 8 av induksjon med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Pasienter ble randomisert til å få et subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab hver 8. uke, 90 mg ustekinumab hver 12. uke eller placebo i 44 uker (for anbefalt vedlikeholdsdosering, se pkt. 4.2).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon og respons i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 10).

Tabell 10: Opprettholdt klinisk respons og remisjon i IM-UNITI (uke 44; 52 uker fra oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab hver 8. uke N = 128 [†]	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 129 [†]
Klinisk remisjon	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinisk respons	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinisk remisjon hos pasienter:			

i remisjon ved start av vedlikeholdsbehandling	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
som kom inn fra studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
som var anti-TNF α -naive	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
som kom inn fra studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

* Placebogruppen besto av pasienter som hadde respons på ustekinumab og ble randomisert til å få placebo ved start av vedlikeholdsbehandling.

† Pasienter som hadde 100 poengs klinisk respons på ustekinumab ved start av vedlikeholdsbehandling

‡ Pasienter som hadde hatt effekt av anti-TNF α -behandling men ikke av konvensjonell behandling

§ Pasienter som var anti-TNF α -refraktære/intolerante

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominelt signifikant (p < 0,05)

I IM-UNITI var det 29 av 129 pasienter som ikke opprettholdt respons på ustekinumab når de ble behandlet hver 12. uke og hadde anledning til dosejustering slik at de fikk ustekinumab hver 8. uke. Tap av respons ble definert som CDAI-skår $\geq$ 220 poeng og $\geq$ 100 poengs økning fra CDAI-skår ved baseline. Blant disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 41,4 % av pasientene 16 uker etter dosejustering.

Pasienter som ikke hadde klinisk respons på induksjon med ustekinumab i uke 8 av induksjonsstudiene UNITI-1 og UNITI-2 (476 pasienter), gikk inn i den ikke-randomiserte delen av vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) og fikk en 90 mg subkutan injeksjon av ustekinumab på det tidspunktet. Åtte uker senere oppnådde 50,5 % av pasientene klinisk respons og fortsatte å få vedlikeholdsdosering hver 8. uke. Blant disse pasientene med fortsatt vedlikeholdsdosering, opprettholdt de fleste respons (68,1 %) og oppnådde remisjon (50,2 %) i uke 44, med en andel tilsvarende som for pasientene som innledningsvis responderte på induksjon med ustekinumab.

Av 131 pasienter som responderte på induksjon med ustekinumab og ble randomisert til placebogruppen ved start av vedlikeholdsstudien, var det 51 som deretter mistet respons og fikk 90 mg ustekinumab subkutan hver 8. uke. De fleste av pasientene som mistet respons og fortsatte med ustekinumab gjorde dette innen 24 uker etter induksjonsinfusjonen. Av disse 51 pasientene oppnådde 70,6 % klinisk respons og 39,2 % oppnådde klinisk remisjon 16 uker etter første subkutane dose av ustekinumab.

I IM-UNITI kunne pasienter som fullførte studiens 44 uker fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 567 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab i studieforlengelsen ble klinisk remisjon og respons generelt opprettholdt til uke 252 både hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av TNF-behandling og de som ikke hadde hatt effekt av konvensjonell behandling.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i denne studieforlengelsen ved opptil 5 års behandling hos pasienter med Crohns sykdom.

Endoskopi

Endoskopisk utseende av mukosa ble evaluert hos 252 pasienter med forhåndsdefinert baseline endoskopisk sykdomsaktivitet i en substudie. Det primære endepunktet var endring fra baseline i SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), en sammensatt skår på tvers av 5 ileo-kolonsegmenter for nærvær/størrelse av sår, andel av mukosaoverflate dekket av sår, andel av mukosaoverflate rammet av andre lesjoner og nærvær/type av forsnevring/strikturer. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, var endringen i SES-CD-skår større i ustekinumabgruppen (n = 155, gjennomsnittlig endring = -2,8) enn i placebogruppen (n = 97, gjennomsnittlig endring = -0,7, p = 0,012).

Fistelrespons

I en undergruppe av pasienter med drenerende fistler ved baseline (8,8 %; n = 26), oppnådde 12/15 (80 %) av de ustekinumab-behandlede pasientene en fistelrespons i løpet av 44 uker (definert som ≥ 50 % reduksjon fra baseline i induksjonsstudien i antall drenerende fistler) sammenlignet med 5/11 (45,5 %) eksponert for placebo.

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) og SF-36-spørreskjemaer. I uke 8 hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og klinisk relevant forbedring i IBDQ-totalskår og SF-36 samlet skår for mental komponent i både UNITI-1 og UNITI-2 samt SF-36 samlet skår for fysisk komponent i UNITI-2, sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble generelt bedre opprettholdt hos ustekinumab-behandlede pasienter i IM-UNITI-studien til uke 44 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen til uke 252.

Immunogenisitet

Antistoffer mot ustekinumab kan utvikles under ustekinumab-behandling og de fleste er nøytraliserende. Dannelsen av antistoffer mot ustekinumab er assosiert med både økt clearance og redusert effekt av ustekinumab, unntatt hos pasienter med Crohns sykdom hvor det ikke ble observert noen redusert effekt. Det er ikke noen åpenbar sammenheng mellom nærvær av antistoffer mot ustekinumab og forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pедиатriske populasjonen ved Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pедиатrisk bruk).

Crohns sykdom hos barn

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble evaluert hos 48 pедиатriske pasienter som veide minst 40 kg, i en interimanalyse fra en multisenter fase 3-studie (UNITI-Jr) hos pедиатriske pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (definert med en pедиатrisk Crohns sykdomsaktivitetsindeks [PCDAI]-skår > 30) gjennom 52 ukers behandling (8 uker med induksjon og 44 uker med vedlikeholdsbehandling). Pasienter inkludert i studien hadde enten hatt utilstrekkelig respons på eller ikke tålt tidligere biologisk behandling eller konvensjonell behandling mot Crohns sykdom. Studien inkluderte en åpen induksjonsbehandling med en intravenøs enkeltdose av ustekinumab, på omtrent 6 mg/kg (se pkt. 4.2), etterfulgt av et randomisert dobbeltblindet subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab administrert enten hver 8. uke eller hver 12. uke.

Effektresultater

Det primære endepunktet til studien var klinisk remisjon i induksjonsuke 8 (definert som PCDAI-skår ≤ 10). Andelen av pasienter som oppnådde klinisk remisjon var 52,1 % (25/48) og er sammenlignbart med det som ble observert i fase 3-studiene av ustekinumab hos voksne.

Klinisk respons ble observert så tidlig som i uke 3. Andelen av pasienter med klinisk respons i uke 8 (definert som en reduksjon fra baseline i PCDAI-skår på $> 12,5$ poeng med en total PCDAI-skår ikke høyere enn 30) var 93,8 % (45/48).

Tabell 11 viser analysene for de sekundære endepunktene til og med vedlikeholdsuken 44.

Tabell 11: Sammenheng av sekundære endepunkter til og med vedlikeholdsuken 44

	90 mg ustekinumab hver 8. uke N = 23	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 25	Totalt antall pasienter N = 48
Klinisk remisjon *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)

Kortikosteroidfri klinisk remisjon §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinisk remisjon hos pasienter som var i klinisk remisjon ved induksjonsuke 8 *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinisk respons †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopisk respons £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinisk remisjon er definert som PCDAI-skår ≤ 10 poeng.

§ Kortikosteroidfri remisjon er definert som PCDAI-skår ≤ 10 poeng og ikke brukt kortikosteroider siste 90 dager før uke M-44.

† Klinisk respons er definert som en reduksjon fra baseline i PCDAI-skår på $\geq 12,5$ poeng med en total PCDAI-skår ikke høyere enn 30.

£ Endoskopisk respons er definert som en reduksjon i SES-CD-skår på ≥ 50 % eller SES-CD-skår ≤ 2 , hos pasienter med en baseline SES-CD-skår på ≥ 3 .

Justering av doseringsfrekvens

Pasienter som startet med vedlikeholdsregimet og opplevde tap av respons (LOR) basert på PCDAI-skår, kunne få dosejustering. Pasientene fikk enten bytte fra behandling hver 12. uke til hver 8. uke eller fortsette med behandling hver 8. uke (sham-justering). To pasienter fikk dosejustering til det korte doseringsintervallet. Hos disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 100 % (2/2) av pasientene 8 uker etter dosejustering.

Sikkerhetsprofilen til induksjonsdoseregimet og begge vedlikeholdsdoseregimer i den pediatriske populasjonen som veide minst 40 kg er sammenlignbar med den som er fastslått i den voksne populasjonen med Crohns sykdom (se pkt. 4.8).

Inflammatoriske biomarkører i serum og feces

Gjennomsnittlig endring fra baseline til vedlikeholdsuke 44 i konsentrasjon av C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin var henholdsvis -11,17 mg/l (24,159) og -538,2 mg/kg (1271,33).

Helserelatert livskvalitet

Total IMPACT-III-skår og alle subdomener (tarmsymptomer, fatigue-relaterte systemiske symptomer og velvære) viste klinisk relevant forbedring etter 52 uker.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mediantiden for å nå maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) var 8,5 dager etter en subkutan enkeltinjeksjon på 90 mg hos friske frivillige. Median t_{max} -verdier av ustekinumab etter en subkutan enkeltdose på enten 45 mg eller 90 mg hos pasienter med psoriasis var sammenlignbare med de som ble sett hos friske frivillige.

Absolutt biotilgjengelighet av ustekinumab etter en subkutan enkeltinjeksjon var estimert til å være 57,2 % hos pasienter med psoriasis.

Distribusjon

Median distribusjonsvolum under den terminale fasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose til pasienter med psoriasis varierte mellom 57 og 83 ml/kg.

Biotransformasjon

Nøyaktig metabolismevei er ikke kjent for ustekinumab.

Eliminasjon

Median systemisk clearance (CL) etter en enkelt intravenøs administrasjon til pasienter med psoriasis varierte mellom 1,99 og 2,34 ml/dag/kg. Median halveringstid ($t_{1/2}$) for ustekinumab var ca. 3 uker hos pasienter med psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom, og varierte mellom 15 til 32 dager på

tvers av alle psoriasis- og psoriasisartrittstudiene. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) henholdsvis 0,465 liter/dag og 15,7 liter hos pasienter med psoriasis. CL/F for ustekinumab var ikke påvirket av kjønn. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at det var en trend mot en høyere clearance av ustekinumab hos pasienter som testet positivt for antistoffer mot ustekinumab.

Linearitet

Systemisk eksponering for ustekinumab (C_{max} og AUC) øker på en ca. doseproporsjonal måte etter en intravenøs enkeltdose fra 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eller etter en subkutan enkeltdose fra ca. 24 mg til 240 mg hos pasienter med psoriasis.

Enkeltdose versus multiple doser

Tidsprofilene for serumkonsentrasjon av ustekinumab var generelt forutsigbare etter enkle eller multiple subkutane doser. Hos pasienter med psoriasis ble *steady-state* serumkonsentrasjoner av ustekinumab oppnådd ved uke 28 etter initielle subkutane doser ved uke 0 og 4 etterfulgt av doser hver 12. uke. Median *steady-state* bunnkonsentrasjoner varierte fra 0,21 mikrog/ml til 0,26 mikrog/ml (45 mg) og fra 0,47 mikrog/ml til 0,49 mikrog/ml (90 mg). Det var tilsynelatende ingen akkumulering i serumkonsentrasjoner av ustekinumab over tid når det er gitt subkutant hver 12. uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble det etter en intravenøs dose på ~6 mg/kg, med start i uke 8, gitt subkutan vedlikeholdsdosering med 90 mg ustekinumab hver 8. eller 12. uke. *Steady-state* ustekinumab-konsentrasjon ble oppnådd ved start av andre vedlikeholdsdose. Hos pasienter med Crohns sykdom varierte median *steady-state* bunnkonsentrasjoner fra 1,97 mikrog/ml til 2,24 mikrog/ml og fra 0,61 mikrog/ml til 0,76 mikrog/ml for 90 mg ustekinumab henholdsvis hver 8. uke og hver 12. uke. *Steady-state* bunnnivå av ustekinumab etter 90 mg ustekinumab hver 8. uke var forbundet med høyere klinisk remisjonsrate sammenlignet med *steady-state* bunnnivå etter 90 mg hver 12. uke.

Påvirkning av vekt på farmakokinetikk

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse som brukte data fra pasienter med psoriasis, ble kroppsvekt funnet å være den variable som påvirket clearance av ustekinumab i størst grad. Median CL/F hos pasienter > 100 kg var ca. 55 % høyere enn hos pasienter ≤ 100 kg. Median V/F hos pasienter > 100 kg var ca. 37 % høyere enn hos pasienter som veier ≤ 100 kg. Medianverdi for bunnkonsentrasjoner av ustekinumab i serum hos pasienter med høyere vekt (> 100 kg) i 90 mg gruppen var sammenlignbar med verdien hos pasienter med lavere vekt (≤ 100 kg) i 45 mg gruppen. Liknende resultater ble tilegnet fra en bekreftende populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av data fra pasienter med psoriasisartritt.

Justering av doseringsfrekvens

Blant pasienter med Crohns sykdom, basert på observerte data og populasjonsfarmakokinetiske analyser, hadde randomiserte forsøkspersoner som mistet respons på behandling lavere serumkonsentrasjon av ustekinumab over tid sammenlignet med forsøkspersoner som ikke mistet respons. Ved Crohns sykdom var dosejustering fra 90 mg hver 12. uke til 90 mg hver 8. uke forbundet med en økning i bunnkonsentrasjoner av ustekinumab i serum og en påfølgende økning av effekt.

Spesielle populasjoner

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Ingen spesifikke studier er utført på eldre pasienter.

Ustekinumabs farmakokinetikk var generelt sammenlignbar hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter med psoriasis.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble variasjon i ustekinumabs clearance påvirket av kroppsvekt, serumalbuminnivå, kjønn og status for antistoffer mot ustekinumab, mens kroppsvekt var viktigste kovariat som påvirket distribusjonsvolumet. Ved Crohns sykdom ble clearance også påvirket av C-reaktivt protein, status for TNF-antagonistsvikt og rase (asiatisk kontra ikke-asiatisk). Betydningen av disse kovariatene var innenfor ± 20 % av de vanlige eller referanseverdiene for de respektive

farmakokinetikkparametrene, så dosejustering er ikke nødvendig for disse kovariatene. Samtidig bruk av immunmodulerende midler hadde ikke noen signifikant påvirkning på ustekinumabs omsetning.

De populasjonsfarmakokinetiske studiene viste ingen indikasjon på at tobakk eller alkohol hadde noen effekt på ustekinumabs farmakokinetikk.

Biotilgjengeligheten til ustekinumab etter administrering ved hjelp av sprøyte eller ferdigfylt penn var sammenlignbar.

Serumkonsentrasjonen av ustekinumab hos pediatriske psoriasispasienter i alderen 6 til 17 år behandlet med den anbefalte vektbaserte dosen var vanligvis sammenlignbar med serumkonsentrasjonen i den voksne psoriasispopulasjonen behandlet med voksendosen. Serumkonsentrasjonen av ustekinumab hos pediatriske psoriasispasienter i alderen 12-17 år (CADMUS) behandlet med halvparten av den anbefalte vektbaserte dosen var imidlertid vanligvis lavere enn hos voksne.

Steady-state serumkonsentrasjoner hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom som veide minst 40 kg var sammenlignbare med de sett i den voksne populasjonen med Crohns sykdom.

Regulering av CYP450-enzym

Effekter av IL-12 og IL-23 på regulering av CYP450-enzym ble undersøkt i en *in vitro*-studie med humane hepatocytter, som viste at IL-12 og/eller IL-23 i nivåer på 10 ng/ml ikke påvirket human CYP450-enzymaktivitet (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4, se pkt. 4.5).

En fase 1, åpen legemiddelinteraksjonsstudie, studie CNT01275CRD1003, ble utført for å evaluere effekten av ustekinumab på cytokrom P450-enzymaktivitet etter induksjon og vedlikeholdsdosering hos pasienter med aktiv Crohns sykdom (n = 18). Ingen klinisk signifikante endringer i eksponering av koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), deksametorfan (CYP2D6-substrat) eller midazolam (CYP3A-substrat) ble observert ved samtidig bruk av ustekinumab i godkjent dosering hos pasienter med Crohns sykdom (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare (f.eks. organotoksisitet) for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, utviklings- og reproduksjonstoksitet, inkludert sikkerhetsfarmakologisk vurdering. Ingen fødselsdefekter eller utviklingstoksikologi ble observert i studier av utviklings- og reproduksjonstoksitet i cynomolgusaper, og det var ingen tegn til påvirkning av fertilitetsindeks hos hanner. Ingen bivirkninger ble observert på fertilitetsindeks hos hunner ved bruk av analogt antistoff IL-12/23 i mus.

Dosenivåer i dyrestudier var ca. 45 ganger høyere enn den høyeste ekvivalente dosen tiltenkt psoriasispasienter og resulterte i maksimale serumkonsentrasjoner i aper som var mer enn 100 ganger de observert hos mennesker.

Da egnede modeller for et antistoff uten kryssreaktivitet mot gnager IL-12/23 p40 ikke er kjent ble karsinogenitetsstudier ikke gjennomført med ustekinumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

L-histidin
Polysorbat 80 (E433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

Saltsyre (for å justere pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning
3 år

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
3 år

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
3 år

En ferdigfylt sprøyte kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 30 dager. Sprøyten skal oppbevares i originaleken for å beskytte mot lys. Notér datoen da den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet og destruksjonsdatoen i det åpne feltet på ytteremballasjen. Destruksjonsdatoen må ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen som står på esken. Etter at en sprøyte har blitt oppbevart ved romtemperatur (høyst 30 °C), skal den ikke legges tilbake i kjøleskapet. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 30 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset eller den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Ved behov kan en ferdigfylt sprøyte oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C (se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

0,5 ml oppløsning i et 3 ml type I hetteglass lukket med en belagt klorobutyl gummipropp.

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,5 ml oppløsning i et type I-glass, 1 ml sprøyte med en fast kanyle i rustfritt stål 29G Thin-Wall, ½" nål, en lateksfri kanylehette og en stempelpropp av bromobutylgummi. Sprøyten er fremstilt med en passiv sikkerhetsanordning.

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ml oppløsning i et type I-glass, 1 ml sprøyte med en fast kanyle i rustfritt stål 29G Thin-Wall, ½" nål, en lateksfri kanylehette og en stempelpropp av bromobutylgummi. Sprøyten er fremstilt med en passiv sikkerhetsanordning.

Otulf er tilgjengelig i en pakning med 1 hetteglass eller en pakning med 1 ferdigfylt sprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Otulf hetteglass eller ferdigfylt sprøyte bør ikke ristes. Oppløsningen bør undersøkes visuelt med tanke på partikler eller misfarging før den injiseres subkutant. Oppløsningen er klar til litt ugjennomsiktig, fargeløs til lys brungul og kan inneholde noen få gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. Dette utseende er ikke uvanlig for proteinholdige oppløsninger. Legemidlet bør ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller uklar, eller om det er fremmede partikler tilstede. Før administrering bør Otulf oppnå romtemperatur (omtrent en halv time). Detaljert bruksanvisning er gitt i pakningsvedlegget.

Otulfi inneholder ikke konserveringsmiddel, og gjenværende legemiddel i hetteglasset og sprøyten skal derfor ikke brukes. Otulfi leveres som et sterilt engangshetteglass eller ferdigfylt sprøyte til engangsbruk. Sprøyten, nålen og hetteglasset må aldri gjenbrukes. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Ved bruk av engangshetteglasset anbefales en 1 ml sprøyte med en 27 G x ½" (13 mm) nål.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Otulfi 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/24/1863/004

Otulfi 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/24/1863/001

Otulfi 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/24/1863/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines [Agency](https://www.ema.europa.eu)) <https://www.ema.europa.eu>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Ustekinumab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistoff til interleukin (IL)-12/23 fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i en eggstokkcellelinje fra kinesisk hamster.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt brun-gul.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis

Otulf er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som ikke responderer på, har en kontraindikasjon mot eller ikke tåler annen systemisk behandling inkludert ciklosporin, metotreksat (MTX) eller PUVA (psoralen og ultrafiolett A) (se pkt. 5.1).

Psoriasisartritt (PsA)

Otulf, alene eller i kombinasjon med MTX, er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter når responsen til tidligere behandling med ikke-biologisk sykdomsmodifiserende antirevmatisk legemiddel (DMARD) ikke har vært tilstrekkelig (se pkt. 5.1).

Crohns sykdom

Otulfil er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller en TNF α -antagonist.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Otulfil skal brukes under veiledning og oppfølging av leger som har erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander hvor Otulfil er indisert.

Dosering

Plakkpsoriasis

Den anbefalte startdosen for Otulfil er 45 mg administrert subkutant, etterfulgt av 45 mg 4 uker senere og deretter hver 12. uke.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 28 uker med behandling.

Pasienter med kroppsvekt > 100 kg

For pasienter med kroppsvekt > 100 kg er startdosen 90 mg administrert subkutant, etterfulgt av 90 mg 4 uker senere og deretter hver 12. uke. 45 mg doser var også effektivt for disse pasientene, men 90 mg ga større effekt (se pkt. 5.1, tabell 3).

Psoriasisartritt (PsA)

Den anbefalte startdosen for Otulfil er 45 mg administrert subkutant, etterfulgt av en dose på 45 mg 4 uker senere og deretter hver 12. uke. Alternativt kan 90 mg brukes hos pasienter med en kroppsvekt > 100 kg.

Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 28 uker med behandling.

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ustekinumab har ikke blitt undersøkt hos disse pasientene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ustekinumab hos barn med psoriasis under 6 år eller hos barn med psoriasisartritt under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Den ferdigfylte pennen har ikke blitt undersøkt i den pediatriske populasjonen og er ikke anbefalt til pediatriske pasienter. Se pkt. 4.2 i preparatomtale for ferdigfylt sprøyte for dosering og administrasjonsmåte hos pediatriske pasienter fra 6 år og eldre med psoriasis.

Crohns sykdom

I behandlingsregimet administreres første dose av Otulfil intravenøst. For dosering av det intravenøse doseringsregimet, se pkt. 4.2 i preparatomtale for Otulfil 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Den første subkutane dosen med 90 mg Otulfil bør gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. Etter dette anbefales dosering hver 12. uke.

Pasienter som ikke har vist tilstrekkelig respons 8 uker etter første subkutane dose, kan få en ny subkutan dose på dette tidspunktet (se pkt. 5.1).

For pasienter som mister respons ved dosering hver 12. uke, kan det være gunstig å øke doseringsfrekvensen til hver 8. uke (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pasienter kan deretter doseres hver 8. uke eller hver 12. uke basert på klinisk vurdering (se pkt. 5.1). Seponering av behandling bør vurderes hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk effekt 16 uker etter den intravenøse induksjonsdosen eller 16 uker etter bytte til vedlikeholdsdosering hver 8. uke.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med Otulfi. Hos pasienter som har respondert på behandling med Otulfi, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Dersom behandling avbrytes ved Crohns sykdom er det sikkert og effektivt å gjenoppta behandling med subkutan dosering hver 8. uke.

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 4.4).

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Ustekinumab har ikke blitt undersøkt hos disse pasientene. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ustekinumab til behandling av Crohns sykdom hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 40 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data og er ikke anbefalt til bruk hos pediatriske pasienter. Se pkt. 4.2 i preparatomtale for konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og ferdigfylt sprøyte for dosering og administrasjonsmåte hos pediatriske pasienter med Crohns sykdom som veier minst 40 kg.

.

Administrasjonsmåte

Otulfi 45 mg og 90 mg ferdigfylte penner er kun til subkutan injeksjon. Hvis mulig, skal man unngå hudområder med psoriasis som injeksjonssted.

Etter tilstrekkelig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk og hvis legen synes det er hensiktsmessig kan pasienter eller deres omsorgspersoner injisere Otulfi. Legen må imidlertid sikre egnet oppfølging av pasienten. Pasienter eller omsorgspersoner bør læres opp til å injisere den forskrevne mengden Otulfi ifølge retningslinjer gitt i pakningsvedlegget. Utfyllende instruksjoner for administrasjon finnes i pakningsvedlegget.

For ytterligere informasjon om tilberedning og spesielle forholdsregler for håndtering, se pkt. 6.6

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Aktiv og klinisk viktig infeksjon (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for infeksjoner og reaktivere latente infeksjoner. Alvorlige bakterielle-, sopp- og virusinfeksjoner er observert hos pasienter som får ustekinumab i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8).

Opportunistiske infeksjoner, inkludert reaktivering av tuberkulose, andre opportunistiske bakterieinfeksjoner (inkludert atypisk mykobakterieinfeksjon, listeriameningitt, legionellapneumoni og nokardiose), opportunistiske soppinfeksjoner, opportunistiske virusinfeksjoner (inkludert encefalitt forårsaket av herpes simplex 2) og parasittinfeksjoner (inkludert okulær toksoplasmose), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab.

Det bør utvises forsiktighet ved bruk av Otulfi hos pasienter med kronisk infeksjon eller stadig tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.3).

Før igangsetting av behandling med Otulfi bør det vurderes om pasientene har tuberkulose. Otulfi må ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent tuberkulose bør igangsettes før administrering av Otulfi. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før igangsetting av Otulfi hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får Otulfi bør følges nøye opp med hensyn til symptomer eller kroppslige funn på aktiv tuberkulose under og etter behandling.

Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom symptomer eller kroppslige funn indikerer tilstedeværelse av en infeksjon. Hvis pasienten utvikler en alvorlig infeksjon bør han/hun følges opp nøye og Otulfi bør ikke tas før infeksjonen er kurert.

Maligniteter

Immunsuppressive midler som ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for malignitet. Noen pasienter som fikk ustekinumab i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis utviklet kutan og nonkutan malignitet (se pkt. 4.8). Risikoen for malignitet kan være høyere hos psoriasispatienter som har blitt behandlet med andre biologiske legemidler tidligere i sykdomsforløpet.

Ingen studier har inkludert pasienter som tidligere har hatt malign sykdom, eller som fortsetter behandling med ustekinumab etter at de har utviklet malignitet. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av Otulfi hos disse pasientene.

Alle pasienter, spesielt de over 60 år, pasienter med en anamnese med langvarig immunsuppressiv behandling eller de med en anamnese med PUVA-behandling, bør overvåkes for hudkreft (se pkt. 4.8).

Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner

Systemiske

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring, i enkelte tilfeller flere dager etter behandling. Anafylaksi og angioødem har forekommet. Hvis det oppstår en anafylaktisk eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon må adekvat behandling igangsettes, og administrasjon av Otulfi må seponeres umiddelbart (se pkt. 4.8).

Respiratoriske

Tilfeller av allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni og ikke-infeksiøs organiserende pneumoni har blitt rapportert ved bruk av ustekinumab etter markedsføring. Kliniske funn omfattet hoste, dyspné og interstitielle infiltrater etter én til tre doser. Alvorlige utfall har omfattet respirasjonssvikt og langvarig sykehusopphold. Bedring har vært rapportert etter seponering av ustekinumab, og også i noen tilfeller etter bruk av kortikosteroider. Hvis infeksjon har blitt utelukket og diagnosen er bekreftet, skal ustekinumab seponeres og nødvendig behandling iverksettes (se pkt. 4.8).

Kardiovaskulære hendelser

Kardiovaskulære hendelser, inkludert myokardinfarkt og hjerneslag, har blitt observert hos pasienter med psoriasis eksponert for ustekinumab i en observasjonsstudie etter markedsføring. Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom bør vurderes regelmessig under behandling med Otulfi.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (som Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Otulfi. Det er ikke gjort studier av pasienter som nylig har fått levende virus eller levende bakteriell vaksine. Det er ikke tilgjengelige data for overføring av sekundærinfeksjon fra levende vaksiner hos pasienter som får ustekinumab. Før vaksiner med levende virus eller bakterier bør behandling med Otulfi seponeres i minst 15 uker etter siste dose og ikke gjenopptas før tidligst to uker etter vaksinasjonen. Forskrivere bør konsultere preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning om samtidig bruk av immunsuppressive midler etter vaksiner.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.5 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

Pasienter som får Otulfi kan samtidig bruke inaktiverte eller ikke-levende vaksiner.

Langtidsbehandling med ustekinumab undertrykker ikke humoral immunrespons på pneumokokkpolysakkarid- eller tetanusvaksiner (se pkt. 5.1).

Samtidig behandling med immunsuppressive midler

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for ustekinumab gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. I studier av Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. Forsiktighet bør utvises når samtidig bruk av Otulfi og andre immunsuppressive midler vurderes, eller ved overgang fra andre immunsuppressive biologiske legemidler (se pkt. 4.5).

Immunterapi

Ustekinumab har ikke blitt vurdert hos pasienter som har gjennomgått spesifikk immunterapi. Det er ikke kjent om ustekinumab kan påvirke spesifikk immunterapi.

Alvorlige hudlidelser

Eksfoliativ dermatitt har blitt rapportert etter behandling med ustekinumab hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8). Pasienter med plakkpsoriasis kan utvikle erytroderm psoriasis, med symptomer som ikke kan skilles klinisk fra eksfoliativ dermatitt, som del av det naturlige sykdomsforløpet. Som del av oppfølgingen av pasientens psoriasis bør leger være oppmerksomme på symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt. Dersom slike symptomer oppstår, bør egnet behandling innledes. Otulfi skal seponeres ved mistanke om en legemiddelreaksjon.

Lupusrelaterte tilstander

Tilfeller av lupusrelaterte tilstander har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab, inkludert kutan lupus erythematosus og lupuslignende syndrom. Dersom lesjoner oppstår, spesielt på soleksponte hudområder, eller hvis ledsaget av artralgi, skal pasienten oppsøke legehjelp umiddelbart. Dersom diagnosen lupusrelatert tilstand bekreftes, skal ustekinumab seponeres og egnet behandling innledes.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det ble ikke sett ulikheter i effekt eller sikkerhet hos pasienter eldre enn 65 år som fikk ustekinumab sammenlignet med yngre pasienter i kliniske studier ved godkjente indikasjoner, men antallet pasienter som er 65 år eller eldre, er imidlertid ikke tilstrekkelig til å fastslå om de reagerer annerledes enn yngre pasienter. Da det er en generell høyere forekomst av infeksjoner i den eldre populasjonen, skal det utvises forsiktighet ved behandling av eldre.

Otulfi inneholder polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn på 0,5 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Dette legemidlet inneholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn på 1 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml.

Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. I denne sammenheng skal pasienter med kjente allergier vurderes.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Otulfi.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

I de farmakokinetiske populasjonsanalysene i fase 3-studiene ble det undersøkt hvordan ustekinumabs farmakokinetikk ble påvirket av de legemidlene som brukes hyppigst av psoriasispatienter (inkludert paracetamol, ibuprofen, acetylsalisylsyre, metformin, atorvastatin, levotyrosin). Det var ingen indikasjoner på interaksjon med disse legemidlene. Forutsetningen for denne analysen var at minst 100 pasienter (> 5 % av den undersøkte populasjonen) ble behandlet med de andre legemidlene i minst 90 % av studieperioden. Ustekinumabs farmakokinetikk ble ikke påvirket av samtidig bruk med MTX, NSAID-er, 6-merkaptopurin, azatioprin og orale kortikosteroider hos pasienter med psoriasisartritt, Crohns sykdom, eller tidligere eksponering for anti-TNF α -midler hos pasienter med psoriasisartritt eller Crohns sykdom.

Resultatene fra en *in vitro*-studie og en fase 1-studie hos forsøkspersoner med aktiv Crohns sykdom indikerer ikke behov for dosejustering hos pasienter som samtidig får CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for ustekinumab gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab. I studier av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av ustekinumab (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikre prevensjonsmetoder under behandlingen og i minst 15 uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Data fra et moderat antall prospektivt registrerte graviditeter med kjent utfall etter eksponering for ustekinumab, inkludert mer enn 450 graviditeter med eksponering i første trimester, indikerer ingen økt risiko for alvorlige medfødte misdannelser hos nyfødte.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Tilgjengelig klinisk erfaring er imidlertid begrenset. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Otulfi under graviditet.

Ustekinumab passerer placenta og har blitt påvist i serum hos spedbarn født av kvinnelige pasienter behandlet med ustekinumab under graviditet. Den kliniske betydningen av dette er ukjent, men risikoen for infeksjoner hos spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab kan være økt etter fødsel.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før tolv måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

Amming

Begrensede data fra publisert litteratur indikerer at ustekinumab blir utskilt i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Det er ikke kjent om ustekinumab absorberes systemisk etter inntak. På grunn av mulig risiko for bivirkninger av ustekinumab hos ammende småbarn, må det tas en beslutning om amming skal opphøre under behandlingen og i opptil 15 uker etter behandlingen eller avslutte Otulfi-behandling av kvinnen tatt i betraktning fordelene ved å amme barnet og fordelene ved Otulfi-behandlingen.

Fertilitet

Effekten av ustekinumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene av voksen psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med ustekinumab var nasofaryngitt og hodepine. De fleste ble ansett som milde og gjorde det ikke nødvendig å seponere studiebehandlingen. De mest alvorlige bivirkningene som ble rapportert for ustekinumab er overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4). Generell sikkerhetsprofil var tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Tabell over bivirkninger

Sikkerhetsdata beskrevet under gjenspeiler eksponering hos voksne for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier av 6 710 pasienter (4 135 med psoriasis og/eller psoriasisartritt, 1 749 med Crohns sykdom og 826 pasienter med ulcerøs kolitt). Dette inkluderer eksponering for ustekinumab i de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene i de kliniske studiene hos pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt i minst 6 måneder (4 577 pasienter) eller minst 1 år (3 648 pasienter). 2 194 pasienter med psoriasis, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt ble eksponert i minst 4 år, mens 1 148 pasienter med psoriasis eller Crohns sykdom ble eksponert i minst 5 år.

Tabell 1 presenterer en liste over bivirkningene fra de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt hos voksne, samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter organklassesystem og etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Liste over bivirkninger

Organklassesystem	Frekvens: Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, sinusitt Mindre vanlige: Cellulitt, dentale infeksjoner, herpes zoster, infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i øvre luftveier, vulvovaginal soppinfeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett, urtikaria)

	Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi, angioødem)
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Svimmelhet, hodepine Mindre vanlige: Facialispause
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: Orofaryngeale smerter Mindre vanlige: Tett nese Sjeldne: Allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni Svært sjeldne: Organiserende pneumoni*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Diaré, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Pruritus Mindre vanlige: Pustuløs psoriasis, hudavskalling, akne Sjeldne: Eksfoliativ dermatitt, hypersensitivitetsvaskulitt Svært sjeldne: Bulløs pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: Ryggsmerter, myalgi, artralgi Svært sjeldne: Lupuslignende syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: Trøtthet (fatigue), erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet Mindre vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødning, hematom, indurasjon, hevelse og pruritus), asteni
* Se pkt. 4.4, Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner.	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Frekvensen av infeksjoner og alvorlige infeksjoner var tilsvarende for ustekinumab- og placebogruppene i de placebokontrollerte studiene av pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. I de placebokontrollerte periodene av disse kliniske studiene var infeksjonsraten 1,36 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen og 1,34 for placebogruppen. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,03 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (30 alvorlige infeksjoner i 930 pasientår med oppfølging) og 0,03 for placebogruppen (15 alvorlige infeksjoner i 434 pasientår med oppfølging) (se pkt. 4.4).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 15 227 pasientår med ustekinumabeksponering hos 6 710 pasienter, var median oppfølging 1,2 år, 1,7 år for studier av psoriasis sykdom, 0,6 år for studier av Crohns sykdom og 2,3 år for studier av ulcerøs kolitt. Infeksjonsraten var 0,85 per pasientår og raten for alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår (289 alvorlige infeksjoner i løpet av 15 227 pasientår med oppfølging) for oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab. De alvorlige infeksjonene rapportert inkluderte pneumoni, analabscess, cellulitt, divertikulitt, gastroenteritt og virusinfeksjoner.

Pasienter med latent tuberkulose som samtidig ble behandlet med isoniazid utviklet ikke tuberkulose i de kliniske studiene.

Maligniteter

I den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt var insidensen av maligniteter, bortsett fra ikke-melanom hudkreft, 0,11 per 100 pasientår med oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab (1 pasient i 929 pasientår med oppfølging) og 0,23 for pasienter behandlet med placebo (1 pasient i 434 pasientår med oppfølging). Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,43 per 100 pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (4 pasienter i 929 pasientår med oppfølging) og 0,46 for placebogruppen (2 pasienter i 433 pasientår med oppfølging).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 15 205 pasientår med ustekinumabeksponering hos 6 710 pasienter, var median oppfølging 1,2 år, 1,7 år for studier av psoriasis sykdom, 0,6 år for

studier av Crohns sykdom og 2,3 år for studier av ulcerøs kolitt. Det ble rapportert maligniteter, med unntak av ikke-melanom hudkreft, hos 76 pasienter i 15 205 pasientår med oppfølging (insidensen var 0,50 per 100 pasientår med oppfølging av ustekinumabgruppen). Malignitetsinsidensen rapportert hos ustekinumabgruppen var sammenlignbar med insidensen forventet i normalpopulasjonen (standardisert insidensratio = 0,94 [95 % konfidensintervall: 0,73; 1,18], justert for alder, kjønn og rase).

De hyppigst observerte malignitetene, med unntak av ikke-melanom hudkreft, var prostatakreft, melanom, kolorektalkreft og brystkreft. Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,46 per 100 pasientår med oppfølging i ustekinumabgruppen (69 pasienter i 15 165 pasientår med oppfølging). Forholdet mellom pasienter med basal kontra skvamøs cellehudkreft (3:1) er sammenlignbart med forholdet forventet i den generelle populasjonen (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner

Urtikaria og annet utslett ble observert hos < 1 % av pasientene under de kontrollerte periodene av de kliniske psoriasis- og psoriasisartrittstudiene av ustekinumab (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Enkeltdoser opptil 6 mg/kg ble gitt intravenøst i de kliniske studiene uten at det oppsto dosebegrensende toksisitet. Ved overdosering anbefales det at pasienten følges opp for symptomer eller kliniske funn av bivirkninger og at relevant symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC kode: L04AC05

Otulfu er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et humant IgG1κ monoklonalt antistoff som binder seg med spesifisitet til det delte p40-proteinets subenhet av humant cytokin interleukin (IL)-12 og IL-23. Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre p40 fra å binde seg til IL-12Rβ1-reseptorproteinene som er uttrykt på overflaten av immunceller. Ustekinumab kan ikke binde seg til IL-12 eller IL-23 som allerede er bundet til IL-12Rβ1-reseptorer på celleoverflaten. Dermed er det ikke sannsynlig at ustekinumab bidrar til komplement- eller antistoffmediert cytotoxiskitet for celler med IL-12- og/eller IL-23-reseptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner utskilt av aktiverte antigenpresenterende celler som makrofager og dendrittceller, og begge cytokinene deltar i immunfunksjoner. IL-12 stimulerer naturlige dreperceller (NK) og driver differensieringen av CD4⁺T-celler mot T-hjelper 1-fenotypen (Th1), IL-23 induserer T-hjelper 17-banen (Th17). Unormal regulering av IL-12 og IL-23 har imidlertid blitt assosiert med immunmedierte sykdommer som psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom.

Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom gjennom avbrytelse av Th1- og Th17- cytokine baner som er sentrale for patologien til disse sykdommene.

Hos pasienter med Crohns sykdom medførte behandling med ustekinumab en reduksjon i inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, i induksjonsfasen, som vedvarte gjennom vedlikeholdsfasen. CRP ble målt i studieforlengelsen, og reduksjoner observert i vedlikeholdsfasen vedvarte generelt til uke 252.

Immunisering

Ved langtidsforlengelsen av psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2), fikk voksne pasienter behandlet med ustekinumab i minst 3,5 år tilsvarende antistoffrespons på både pneumokokkpolysakkarid- og tetanusvaksiner som en ikke-systemisk behandlet psoriasiskontrollgruppe. Tilsvarende andeler av de voksne pasientene utviklet beskyttende nivåer av antipneumokokk- og antitetanusantistoffer, og antistofftiter var tilsvarende hos ustekinumab-behandlede som hos kontrollpasienter.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis (voksne)

Effekt og sikkerhet av ustekinumab ble undersøkt i to randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte studier av 1 996 pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var kandidater for fototerapi eller systemisk terapi. I tillegg ble ustekinumab og etanercept sammenlignet i en randomisert, utprøverblindet studie hos pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med dårlig respons på, intoleranse overfor eller kontraindikasjon overfor ciklosporin, MTX eller PUVA.

766 pasienter ble vurdert i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1). 53 % av disse pasientene var enten ikke-respondere, intolerante eller hadde en kontraindikasjon overfor annen systemisk behandling. Pasienter randomisert til ustekinumab fikk doser på 45 mg eller 90 mg ved uke 0 og 4, etterfulgt av den samme dosen hver 12. uke. Pasientene randomisert til å motta placebo i uke 0 og 4 krysset over og fikk ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) i uke 12 og 16, og videre dosering hver 12. uke. Pasienter som opprinnelig ble randomisert til å få ustekinumab og som oppnådde en respons på 75 på Psoriasis areal- og alvorlighetsindeks (PASI-forbedring på minst 75 % i forhold til utgangsverdien) i både uke 28 og 40, ble re-randomisert til å motta ustekinumab hver 12. uke eller til placebo (dvs. seponering av behandling). Pasienter som ble randomisert på nytt til placebo uke 40 begynte igjen med ustekinumab i det opprinnelige doseringsregimet når de opplevde minst 50 % reduksjon av sin PASI-forbedring oppnådd i uke 40. Alle pasienter ble fulgt i opptil 76 uker etter første administrasjon av studiebehandlingen.

1 230 pasienter ble vurdert i psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2). 61 % av disse pasientene var enten ikke-respondere, intolerante eller hadde en kontraindikasjon overfor annen systemisk behandling. Pasienter som ble randomisert til å få ustekinumab fikk doser på 45 mg eller 90 mg ved uke 0 og uke 4 etterfulgt av en tilleggsdose ved uke 16.

Pasienter randomisert til å få placebo ved uke 0 og 4 ble krysset over til enten ustekinumab 45 mg eller 90 mg i uke 12 og 16. Alle pasientene ble fulgt i opptil 52 uker etter første administrasjon av studiebehandlingen.

I psoriasisstudie 3 (ACCEPT) ble 903 pasienter med moderat til alvorlig psoriasis som hadde en dårlig respons på, var intolerante overfor eller hadde en kontraindikasjon overfor annen systemisk behandling evaluert. Effekten av ustekinumab ble sammenlignet med etanercept og sikkerheten for ustekinumab og etanercept ble vurdert. I løpet av den 12 uker lange perioden med aktiv kontroll, ble pasientene randomisert til etanercept (50 mg to ganger per uke), 45 mg ustekinumab ved uke 0 og 4, eller ustekinumab 90 mg ved uke 0 og 4.

Sykdomskarakteristika var generelt konsistente på tvers av alle behandlingsgrupper i psoriasisstudiene 1 og 2, med mediane utgangsverdier fra 17 til 18 for PASI, Body Surface Area (BSA) ≥ 20 og median Dermatology Life Quality Index (DLQI) i området fra 10 til 12. Omtrent en tredjedel (psoriasisstudie 1) og en fjerdedel (psoriasisstudie 2) av pasientene hadde psoriasis artritt (PsA). Tilsvarende alvorlighet av sykdommen ble også sett i psoriasisstudie 3.

Det primære endepunktet i disse studiene var andel pasienter som fikk en PASI 75-respons i forhold til utgangsverdien i uke 12 (se tabellene 2 og 3).

Tabell 2 Sammendrag av klinisk respons i studie 1 (PHOENIX 1) og studie 2 (PHOENIX 2)

	Uke 12 2 doser (uke 0 og uke 4)			Uke 28 3 doser (uke 0, uke 4 og uke 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasisstudie 1					
Antall randomiserte pasienter	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 ingen eller minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Antall pasienter ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75-respons N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Antall pasienter > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75-respons N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriasisstudie 2					
Antall randomiserte pasienter	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 ingen eller minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Antall pasienter ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75-respons N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Antall pasienter > 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 ved sammenligning med placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

Tabell 3 Sammendrag av klinisk respons ved uke 12 i psoriasisstudie 3 (ACCEPT)

	Psoriasisstudie 3		
	Etanercept 24 doser (50 mg to ganger per uke)	Ustekinumab 2 doser (uke 0 og uke 4)	
		45 mg	90 mg
Antall randomiserte pasienter	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 ingen eller minimal N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Antall pasienter ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75-respons N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Antall pasienter > 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 i sammenligning med etanercept.

^b p = 0,012 for ustekinumab 45 mg i sammenligning med etanercept.

I psoriasisstudie 1 var vedlikehold av PASI 75 signifikant bedre med kontinuerlig behandling enn med seponering av behandling (p < 0,001). Lignende resultater ble oppnådd med hver dosegruppe med ustekinumab. 89 % av pasientene som var randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling, og 63 % av pasientene som var randomisert på nytt til placebo (seponering av behandling) var PASI 75-respondere etter 1 år (uke 52) (p < 0,001). Tilsvarende var 84 % av pasientene randomisert på nytt til

vedlikeholdsbehandling og 19 % av pasientene randomisert på nytt til placebo (seponering av behandling) PASI 75-respondere etter 18 måneder (uke 76). 82 % av pasientene randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling var PASI 75-respondere etter 3 år (uke 148). 80 % av pasientene randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling var PASI 75-respondere etter 5 år (uke 244).

Hos pasienter randomisert på nytt til placebo og som begynte på nytt med sin opprinnelige ustekinumab-behandling etter tap av ≥ 50 % av PASI-forbedringen, fikk 85 % igjen PASI 75-respons innen 12 uker etter å ha begynt på nytt med behandling.

Psoriasisstudie 1 viste at begge ustekinumab-gruppene hadde signifikant bedre effekt enn placebo ved uke 2 og uke 12 i DLQI (Dermatology Life Quality Index) i forhold til utgangsverdien. Forbedringen vedvarte til og med uke 28. Lignende signifikante forbedringer ble oppnådd i Psoriasis 2-studien ved uke 4 og 12, som vedvarte til og med uke 24. I Psoriasis 1-studien var neglepsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), totalskårene i de fysiske og psykiske subskalaene i SF-36 og i Itch (kløe) Visual Analogue Scale (VAS) signifikant mer forbedret i ustekinumabgruppene enn i placebogruppen. I Psoriasis 2-studien, var Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og Work Limitations Questionnaire (WLQ) også signifikant mer forbedret i hver ustekinumabgruppe enn i placebogruppen.

Psoriasisartritt (voksne)

Ustekinumab har vist seg å forbedre symptomer, fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet og redusere progresjonsraten av perifer leddskade hos voksne pasienter med aktiv PsA.

Sikkerheten og effekten av ustekinumab ble vurdert i 927 pasienter i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier hos pasienter med aktiv PsA (≥ 5 hovne ledd og ≥ 5 ømme ledd) på tross av ikkesteroid antiinflammatorisk middel (NSAID) behandling eller sykdomsmodifiserende antirevmatisk (DMARD) behandling. Pasienter i disse studier har vært diagnostisert med PsA i minst 6 måneder. Pasienter med hver undertype av PsA ble tatt med i studien, inkludert polyartikulær artritt uten tegn på gikt knuter (39 %), spondylitt med perifer artritt (28 %), asymmetrisk perifer artritt (21 %), distal interfalangeal medvirkning (12 %) og mutilerende artritt (0,5 %). Over 70 % og 40 % av pasientene i begge studiene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved grunnlinje. Pasienter ble randomisert til å motta behandling med dosering av ustekinumab på 45 mg, 90 mg eller placebo subkutant ved uke 0 og 4 etterfulgt av hver 12. uke (q12q). Cirka 50 % av pasienter fortsatte med stabile doser av MTX (≤ 25 mg/uke).

I PsA-studie 1 (PSUMMIT I) og PsA-studie 2 (PSUMMIT II) hadde henholdsvis 80 % og 86 % av pasientene tidligere blitt behandlet med DMARD-er. I studie 1 var tidligere behandling med antitumornekrosefaktor-middel (TNF) α ikke tillatt. I studie 2 hadde de fleste av pasientene (58 %, n = 180) tidligere blitt behandlet med ett eller flere anti-TNF α -middel(er) der over 70 % hadde seponert sin anti-TNF α -behandling som følge av mangel på effekt eller intoleranse på et hvilket som helst tidspunkt.

Tegn og symptomer

Behandling med ustekinumab resulterte i signifikante forbedringer i måling av sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 24. Det primære slutt punktet var prosenten av pasienter som oppnådde ACR 20-respons (American College of Rheumatology) ved uke 24. Hovedeffektresultatene vises i tabell 4 under.

Tabell 4 Antall pasienter som oppnådde klinisk respons i psoriasisartrittstudie 1 (PSUMMIT I) og -studie 2 (PSUMMIT II) ved uke 24

	Psoriasisartrittstudie 1			Psoriasisartrittstudie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Antall pasienter randomisert	206	205	204	104	103	105
ACR 20-respons, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %)a	101 (50 %)a	21 (20 %)	45 (44 %)a	46 (44 %)a

ACR 50-respons, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
ACR 70-respons, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
<i>Antall pasienter med ≥ 3 % BSAd</i>	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
Kombinert PASI 75- og ACR 20-respons, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Antall pasienter ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20-respons, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Antall pasienter med ≥ 3 % BSAd</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75-respons, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
Antall pasienter > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20-respons, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Antall pasienter med ≥ 3 % BSAd</i>	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 Antall pasienter med ≥ 3 % BSA-psoriasisishudmedvirkning ved grunnlinje

ACR 20-, 50- og 70-respons fortsatte å bedres eller ble opprettholdt til og med uke 52 (PsA-studie 1 og 2) og uke 100 (PsA-studie 1). I PsA-studie 1 ble ACR 20-respons i uke 100 oppnådd hos 57 % og 64 % med henholdsvis 45 mg og 90 mg. I PsA-studie 2 ble ACR 20-respons i uke 52 oppnådd hos 47 % og 48 % med henholdsvis 45 mg og 90 mg.

Proporsjonen av pasienter som oppnår et modifisert PsA-responskriterierespons (PsARC) var også betraktelig høyere enn i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo ved uke 24. PsARC-respons ble opprettholdt til og med uke 52 og uke 100. En høyere proporsjon av pasienter behandlet med ustekinumab som hadde spondylitt med perifer artritt som deres hovedpresentasjon, demonstrerte 50 og 70 prosent forbedring i BASDAI-poeng (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) sammenlignet med placebo ved uke 24.

Responser observert i ustekinumabgrupper var tilsvarende hos pasienter som mottok og ikke mottok MTX samtidig, og ble opprettholdt til og med uke 52 og uke 100. Pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med anti-TNF α -stoffer som mottok ustekinumab oppnådde en større respons ved uke 24 enn pasienter som mottok placebo (ACR 20-respons ved uke 24 for 45 mg og 90 mg var henholdsvis 37 % og 34 % sammenlignet med placebo 15 %; p < 0,05), og respons ble opprettholdt til og med uke 52.

For pasienter med entesitt og/eller daktylitt ved grunnlinje ble signifikante forbedringer i entesitt- og daktylittpoeng observert i PsA-studie 1 i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo ved uke 24. I PsA-studie 2 ble det observert signifikante forbedringer i entesittpoeng og numerisk

forbedring (ikke statistisk signifikant) i daktylittpoeng i ustekinumab 90 mg-gruppen sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer i entesittpoeng og daktylittpoeng ble opprettholdt til og med uke 52 og 100.

Radiografisk respons

Strukturell skade i både hender og føtter ble uttrykt som endring i total van der Heijde-Sharp-poeng (vdH-S-poeng), modifisert for PsA ved tillegg av distale fingerledd, sammenlignet med grunnlinje. Det ble gjennomført en prespesifisert integrert analyse ved kombinasjon av data fra 927 forsøkspersoner i PsA-studie 1 og 2. Ustekinumab viste en statistisk signifikant reduksjon i progresjonsraten for strukturell skade sammenlignet med placebo, målt som endring fra grunnlinje til uke 24 i total modifisert vdH-S-poeng (gjennomsnittlige $\pm$ SD poeng var $0,97 \pm 3,85$ i placebogruppen sammenlignet med $0,40 \pm 2,11$ og $0,39 \pm 2,40$ i ustekinumabgruppene med henholdsvis 45 mg ($p < 0,05$) og 90 mg ($p < 0,001$)). Denne effekten stammer fra PsA-studie 1. Effekten anses som påvist uavhengig av samtidig MTX-bruk, og ble opprettholdt til og med uke 52 (integrert analyse) og 100 (PsA-studie 1).

Fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet

Ustekinumab-behandlede pasienter viser signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert etter funksjonshemningsindeksen i helsevurderingsundersøkelsen (HAQ-DI) ved uke 24. Proporsjonen av pasienter som oppnår en klinisk betydningsfull forbedring ($\geq 0,3$) i HAQ-DI-poeng fra grunnlinje var også betraktelig høyere i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo. Forbedring i HAQ-DI-poeng fra grunnlinje ble opprettholdt til og med uke 52 og 100.

Det var signifikant forbedring i DLQI-poeng i ustekinumabgrupper sammenlignet med placebo ved uke 24, som ble opprettholdt til og med uke 52 og 100. I PsA-studie 2 var det en signifikant forbedring i poeng for funksjonell vurdering av behandling for kronisk sykdom–tretthet (FACIT-F) i ustekinumabgrupper når de sammenlignes med placebo ved uke 24. Proporsjonen av pasienter som oppnådde klinisk betydningsfull forbedring i tretthet (4 poeng i FACIT-F) var også betraktelig høyere i ustekinumabgrupper sammenlignet med placebo. Forbedring i FACIT-poeng ble opprettholdt til og med uke 52.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen med juvenil idiopatisk artritt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble undersøkt i tre randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av to 8 ukersstudier med intravenøs induksjon (UNITI-1 og UNITI-2) etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (IM-UNITI), som representerte 52 ukers behandling.

Induksjonsstudiene inkluderte 1 409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) pasienter. Det primære endepunktet for de to induksjonsstudiene var andel forsøkspersoner med klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI-skår på ≥ 100 poeng) i uke 6. Effektdata ble innhentet og analysert til og med uke 8 for begge studier. Samtidige doser av orale kortikosteroider, immunmodulerende midler, aminosalisylater og antibiotika var tillatt, og 75 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. I begge studier ble pasienter randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av den anbefalte vektbaserte dosen på ca. 6 mg/kg (se pkt. 4.2 i preparatomtale for Otulfi 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning), en fast dose på 130 mg ustekinumab eller placebo i uke 0.

Pasienter i UNITI-1 hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt tidligere anti-TNF α -behandling. Omtrent 48 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av 1 tidligere anti-TNF α -behandling og 52 % hadde ikke

hatt effekt av 2 eller 3 tidligere anti-TNF α -behandlinger. I denne studien hadde 29,1 % av pasientene en utilstrekkelig innledende respons (primære ikke-respondere), 69,4 % responderte men mistet respons (sekundære ikke-respondere) og 36,4 % tålte ikke anti-TNF α -behandlinger.

Pasienter i UNITI-2 hadde ikke hatt effekt av minst én konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider eller immunmodulerende midler, og var enten anti-TNF- α -naive (68,6 %) eller hadde tidligere fått men ikke hatt effekt av anti-TNF α -behandling (31,4 %).

I både UNITI-1 og UNITI-2 hadde en signifikant større andel pasienter klinisk respons og remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo (tabell 5). Klinisk respons og remisjon var signifikant så tidlig som i uke 3 hos ustekinumab-behandlede pasienter og bedringen fortsatte til uke 8. I disse induksjonsstudiene var effekten større og vedvarte bedre i gruppen med vektbasert dose sammenlignet med 130 mg dosegruppe, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 5: Induksjon av klinisk respons og remisjon i UNITI-1 og UNITI 2

	UNITI-1 *		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Anbefalt dose av ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Anbefalt dose av ustekinumab N = 209
Klinisk remisjon, uke 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Klinisk respons (100 poeng), uke 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 poengs respons, uke 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 poengs respons, uke 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

70 poengs respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 70 poeng

* Ikke effekt av anti-TNF α

** Ikke effekt av konvensjonell behandling

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) evaluerte 388 pasienter som oppnådde 100 poengs klinisk respons i uke 8 av induksjon med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Pasienter ble randomisert til å få et subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab hver 8. uke, 90 mg ustekinumab hver 12. uke eller placebo i 44 uker (for anbefalt vedlikeholdsdosering, se pkt. 4.2).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon og respons i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 6).

Tabell 6: Opprettholdt klinisk respons og remisjon i IM-UNITI (uke 44; 52 uker fra oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab hver 8. uke N = 128 [†]	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 129 [†]
Klinisk remisjon	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinisk respons	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinisk remisjon hos pasienter:			
i remisjon ved start av vedlikeholds- behandling	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
som kom inn fra studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)

som var anti-TNF α -naive	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
som kom inn fra studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-skår på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

* Placebogruppen besto av pasienter som hadde respons på ustekinumab og ble randomisert til å få placebo ved start av vedlikeholdsbehandling.

† Pasienter som hadde 100 poengs klinisk respons på ustekinumab ved start av vedlikeholdsbehandling

‡ Pasienter som hadde hatt effekt av anti-TNF α -behandling men ikke av konvensjonell behandling

§ Pasienter som var anti-TNF α -refraktære/intolerante

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominelt signifikant (p < 0,05)

I IM-UNITI var det 29 av 129 pasienter som ikke opprettholdt respons på ustekinumab når de ble behandlet hver 12. uke og hadde anledning til dosejustering slik at de fikk ustekinumab hver 8. uke. Tap av respons ble definert som CDAI-skår $\geq$ 220 poeng og $\geq$ 100 poengs økning fra CDAI-skår ved baseline. Blant disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 41,4 % av pasientene 16 uker etter dosejustering.

Pasienter som ikke hadde klinisk respons på induksjon med ustekinumab i uke 8 av induksjonsstudiene UNITI-1 og UNITI-2 (476 pasienter), gikk inn i den ikke-randomiserte delen av vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) og fikk en 90 mg subkutan injeksjon av ustekinumab på det tidspunktet. Åtte uker senere oppnådde 50,5 % av pasientene klinisk respons og fortsatte å få vedlikeholdsdosering hver 8. uke. Blant disse pasientene med fortsatt vedlikeholdsdosering, opprettholdt de fleste respons (68,1 %) og oppnådde remisjon (50,2 %) i uke 44, med en andel tilsvarende som for pasientene som innledningsvis responderte på induksjon med ustekinumab.

Av 131 pasienter som responderte på induksjon med ustekinumab og ble randomisert til placebogruppen ved start av vedlikeholdsstudien, var det 51 som deretter mistet respons og fikk 90 mg ustekinumab subkutan hver 8. uke. De fleste av pasientene som mistet respons og fortsatte med ustekinumab gjorde dette innen 24 uker etter induksjonsinfusjonen. Av disse 51 pasientene oppnådde 70,6 % klinisk respons og 39,2 % oppnådde klinisk remisjon 16 uker etter første subkutane dose av ustekinumab.

I IM-UNITI kunne pasienter som fullførte studiens 44 uker fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 567 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab i studieforlengelsen ble klinisk remisjon og respons generelt opprettholdt til uke 252 både hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av TNF-behandling og de som ikke hadde hatt effekt av konvensjonell behandling.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i denne studieforlengelsen ved opptil 5 års behandling hos pasienter med Crohns sykdom.

Endoskopi

Endoskopisk utseende av mukosa ble evaluert hos 252 pasienter med forhåndsdefinert baseline endoskopisk sykdomsaktivitet i en substudie. Det primære endepunktet var endring fra baseline i SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), en sammensatt skår på tvers av 5 ileo-kolonsegmenter for nærvær/størrelse av sår, andel av mukosaoverflate dekket av sår, andel av mukosaoverflate rammet av andre lesjoner og nærvær/type av forsnevring/strikturer. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, var endringen i SES-CD-skår større i ustekinumabgruppen (n = 155, gjennomsnittlig endring = -2,8) enn i placebogruppen (n = 97, gjennomsnittlig endring = -0,7, p = 0,012).

Fistelrespons

I en undergruppe av pasienter med drenerende fistler ved baseline (8,8 %; n = 26), oppnådde 12/15 (80 %) av de ustekinumab-behandlede pasientene en fistelrespons i løpet av 44 uker (definert som $\geq$ 50 % reduksjon fra baseline i induksjonsstudien i antall drenerende fistler) sammenlignet med 5/11 (45,5 %) eksponert for placebo.

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) og SF-36-spørreskjemaer. I uke 8 hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og klinisk relevant forbedring i IBDQ-totalskår og SF-36 samlet skår for mental komponent i både UNITI-1 og UNITI-2 samt SF-36 samlet skår for fysisk komponent i UNITI-2, sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble generelt bedre opprettholdt hos ustekinumab-behandlede pasienter i IM-UNITI-studien til uke 44 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen til uke 252.

Immunogenisitet

Antistoffer mot ustekinumab kan utvikles under ustekinumab-behandling og de fleste er nøytraliserende. Dannelsen av antistoffer mot ustekinumab er assosiert med både økt clearance og redusert effekt av ustekinumab, unntatt hos pasienter med Crohns sykdom hvor det ikke ble observert noen redusert effekt. Det er ikke noen åpenbar sammenheng mellom nærvær av antistoffer mot ustekinumab og forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Mediantiden for å nå maksimal serumkonsentrasjon (t_{max}) var 8,5 dager etter en subkutan enkeltinjeksjon på 90 mg hos friske frivillige. Median t_{max} -verdier av ustekinumab etter en subkutan enkeltdose på enten 45 mg eller 90 mg hos pasienter med psoriasis var sammenlignbare med de som ble sett hos friske frivillige.

Absolutt biotilgjengelighet av ustekinumab etter en subkutan enkeltinjeksjon var estimert til å være 57,2 % hos pasienter med psoriasis.

Distribusjon

Median distribusjonsvolum under den terminale fasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose til pasienter med psoriasis varierte mellom 57 og 83 ml/kg.

Biotransformasjon

Nøyaktig metabolismevei er ikke kjent for ustekinumab.

Eliminasjon

Median systemisk clearance (CL) etter en enkelt intravenøs administrasjon til pasienter med psoriasis varierte mellom 1,99 og 2,34 ml/dag/kg. Median halveringstid ($t_{1/2}$) for ustekinumab var ca. 3 uker hos pasienter med psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom, og varierte mellom 15 til 32 dager på tvers av alle psoriasis- og psoriasisartrittstudiene. I en populasjonsfarmakokinetisk analyse, var tilsynelatende clearance (CL/F) og tilsynelatende distribusjonsvolum (V/F) henholdsvis 0,465 liter/dag og 15,7 liter hos pasienter med psoriasis. CL/F for ustekinumab var ikke påvirket av kjønn. Populasjonsfarmakokinetiske analyser viste at det var en trend mot en høyere clearance av ustekinumab hos pasienter som testet positivt for antistoffer mot ustekinumab.

Linearitet

Systemisk eksponering for ustekinumab (C_{max} og AUC) øker på en ca. doseproporsjonal måte etter en intravenøs enkeltdose fra 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eller etter en subkutan enkeltdose fra ca. 24 mg til 240 mg hos pasienter med psoriasis.

Enkeldose versus multiple doser

Tidsprofilene for serumkonsentrasjon av ustekinumab var generelt forutsigbare etter enkle eller multiple subkutane doser. Hos pasienter med psoriasis ble *steady-state* serumkonsentrasjoner av ustekinumab oppnådd ved uke 28 etter initielle subkutane doser ved uke 0 og 4 etterfulgt av doser hver 12. uke. Median *steady-state* bunnkonsentrasjoner varierte fra 0,21 mikrog/ml til 0,26 mikrog/ml (45 mg) og fra 0,47 mikrog/ml til 0,49 mikrog/ml (90 mg). Det var tilsynelatende ingen akkumulering i serumkonsentrasjoner av ustekinumab over tid når det er gitt subkutant hver 12. uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble det etter en intravenøs dose på ~6 mg/kg, med start i uke 8, gitt subkutan vedlikeholdsdosering med 90 mg ustekinumab hver 8. eller 12. uke. *Steady-state* ustekinumab-konsentrasjon ble oppnådd ved start av andre vedlikeholdsdose. Hos pasienter med Crohns sykdom varierte median *steady-state* bunnkonsentrasjoner fra 1,97 mikrog/ml til 2,24 mikrog/ml og fra 0,61 mikrog/ml til 0,76 mikrog/ml for 90 mg ustekinumab henholdsvis hver 8. uke og hver 12. uke. *Steady-state* bunnnivå av ustekinumab etter 90 mg ustekinumab hver 8. uke var forbundet med høyere klinisk remisjonsrate sammenlignet med *steady-state* bunnnivå etter 90 mg hver 12. uke.

Påvirkning av vekt på farmakokinetikk

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse som brukte data fra pasienter med psoriasis, ble kroppsvekt funnet å være den variable som påvirket clearance av ustekinumab i størst grad. Median CL/F hos pasienter > 100 kg var ca. 55 % høyere enn hos pasienter ≤ 100 kg. Median V/F hos pasienter > 100 kg var ca. 37 % høyere enn hos pasienter som veier ≤ 100 kg. Medianverdi for bunnkonsentrasjoner av ustekinumab i serum hos pasienter med høyere vekt (> 100 kg) i 90 mg gruppen var sammenlignbar med verdien hos pasienter med lavere vekt (≤ 100 kg) i 45 mg gruppen. Liknende resultater ble tilegnet fra en bekreftende populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av data fra pasienter med psoriasisartritt.

Justering av doseringsfrekvens

Blant pasienter med Crohns sykdom, basert på observerte data og populasjonsfarmakokinetiske analyser, hadde randomiserte forsøkspersoner som mistet respons på behandling lavere serumkonsentrasjon av ustekinumab over tid sammenlignet med forsøkspersoner som ikke mistet respons. Ved Crohns sykdom var dosejustering fra 90 mg hver 12. uke til 90 mg hver 8. uke forbundet med en økning i bunnkonsentrasjoner av ustekinumab i serum og en påfølgende økning av effekt.

Spesielle populasjoner

Ingen farmakokinetiske data er tilgjengelig for pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Ingen spesifikke studier er utført på eldre pasienter.

Ustekinumabs farmakokinetikk var generelt sammenlignbar hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter med psoriasis.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble variasjon i ustekinumabs clearance påvirket av kroppsvekt, serumalbuminnivå, kjønn og status for antistoffer mot ustekinumab, mens kroppsvekt var viktigste kovariat som påvirket distribusjonsvolumet. Ved Crohns sykdom ble clearance også påvirket av C-reaktivt protein, status for TNF-antagonistsvikt og rase (asiatisk kontra ikke-asiatisk). Betydningen av disse kovariatene var innenfor ± 20 % av de vanlige eller referanseverdiene for de respektive farmakokinetikkparametrene, så dosejustering er ikke nødvendig for disse kovariatene. Samtidig bruk av immunmodulerende midler hadde ikke noen signifikant påvirkning på ustekinumabs omsetning.

De populasjonsfarmakokinetiske studiene viste ingen indikasjon på at tobakk eller alkohol hadde noen effekt på ustekinumabs farmakokinetikk.

Biotilgjengeligheten til ustekinumab ved administrering ved hjelp av sprøyte eller ferdigfylt penn var sammenlignbar.

Den ferdigfylte pennen har ikke blitt undersøkt i den pediatrike populasjonen og er ikke anbefalt til pediatrike pasienter.

Regulering av CYP450-enzym

Effekter av IL-12 og IL-23 på regulering av CYP450-enzym ble undersøkt i en *in vitro*-studie med humane hepatocytter, som viste at IL-12 og/eller IL-23 i nivåer på 10 ng/ml ikke påvirket human CYP450-enzymaktivitet (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4, se pkt. 4.5).

En fase 1, åpen legemiddelinteraksjonsstudie, studie CNTO1275CRD1003, ble utført for å evaluere effekten av ustekinumab på cytokrom P450-enzymaktivitet etter induksjon og vedlikeholdsdosering hos pasienter med aktiv Crohns sykdom (n = 18). Ingen klinisk signifikante endringer i eksponering av koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), deksametozon (CYP2D6-substrat) eller midazolam (CYP3A-substrat) ble observert ved samtidig bruk av ustekinumab i godkjent dosering hos pasienter med Crohns sykdom (se pkt. 4.5).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare (f.eks. organtoksisitet) for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, utviklings- og reproduksjonstoksitet, inkludert sikkerhetsfarmakologisk vurdering. Ingen fødselsdefekter eller utviklingstoksikologi ble observert i studier av utviklings- og reproduksjonstoksitet i cynomolgusaper, og det var ingen tegn til påvirkning av fertilitetsindeks hos hanner. Ingen bivirkninger ble observert på fertilitetsindeks hos hunner ved bruk av analogt antistoff IL-12/23 i mus.

Dosenivåer i dyrestudier var ca. 45 ganger høyere enn den høyeste ekvivalente dosen tiltenkt psoriasis-pasienter og resulterte i maksimale serumkonsentrasjoner i aper som var mer enn 100 ganger de observert hos mennesker.

Da egnede modeller for et antistoff uten kryssreaktivitet mot gnager IL-12/23 p40 ikke er kjent ble karsinogenitetsstudier ikke gjennomført med ustekinumab.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (for å justere pH)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
2 år

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
2 år

En ferdigfylt penn kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 30 dager. Pennen skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Notér datoen da den ferdigfylte pennen tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Når som helst før slutten av denne perioden kan preparatet legges tilbake i kjøleskapet én gang og oppbevares der til

utløpsdatoen. Kast den ferdigfylte pennen dersom den ikke brukes innen 30 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Ved behov kan en ferdigfylt penn oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C (se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Otulfi 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,5 ml oppløsning i en type I-glass, 1 ml ferdigfylt sprøyte med en fast kanyle i rustfritt stål 29G Thin-Wall, ½", en lateksfri kanylehette og en stempelpropp av bromobutylgummi som er satt sammen til en ferdigfylt penn.

Otulfi 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1 ml oppløsning i en type I-glass, 1 ml ferdigfylt sprøyte med en fast kanyle i rustfritt stål 29G Thin-Wall, ½", en lateksfri kanylehette og en stempelpropp av bromobutylgummi som er satt sammen til en ferdigfylt penn.

Otulfi er tilgjengelig i en pakning med 1 ferdigfylt penn.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Otulfi ferdigfylt penn bør ikke ristes. Oppløsningen bør undersøkes visuelt med tanke på partikler eller misfarging før den injiseres subkutant. Oppløsningen er klar til litt ugjennomsiktig, fargeløs til lys brungul og kan inneholde noen få gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. Dette utseende er ikke uvanlig for proteinholdige oppløsninger. Legemidlet bør ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller uklar, eller om det er fremmede partikler til stede. Før administrering bør Otulfi oppnå romtemperatur (omtrent 45 minutter). Detaljert bruksanvisning er gitt i pakningsvedlegget.

Otulfi inneholder ikke konserveringsmiddel, og gjenværende legemiddel i den ferdigfylte pennen skal derfor ikke brukes. Otulfi leveres som en steril oppløsning i en ferdigfylt penn til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Otulfi 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/24/1863/005

Otulfi 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/24/1863/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. september 2024

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines [Agency](https://www.ema.europa.eu)) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER ANSVARLIG(E) FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
Tyskland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG (130 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Otulf 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ustekinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 130 mg ustekinumab i 26 ml

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: EDTA-dinatriumsaltdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

130 mg/26 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Skal ikke ristes.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Kun til engangsbruk.

Intravenøs bruk etter fortykning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1863/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSET (130 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Otulf 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
ustekinumab

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til i.v. bruk etter fortynning. Skal ikke ristes.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD VED VEKT, VOLUM ELLER ENHET

130 mg/26 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG HETTEGLASS (45 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Otufi 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning
ustekinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass à 0,5 ml inneholder 45 mg ustekinumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, L-histidin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
45 mg/0,5 ml
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1863/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

Otufi 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSET (45 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD VED VEKT, VOLUM ELLER ENHET

45 mg/0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FERDIGFYLT SPRØYTE YTTERKARTONG (45 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ustekinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte à 0,5 ml inneholder 45 mg ustekinumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, L-histidin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
45 mg/0,5 ml
1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Destruksjonsdato ved oppbevaring i romtemperatur: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 30 dager, men ikke forbi den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/24/1863/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

Otufi 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE (45 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Otulfii 45 mg injeksjon
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD VED VEKT, VOLUM ELLER ENHET

45 mg/0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FERDIGFYLT SPRØYTE YTTERKARTONG (90 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ustekinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte à 1 ml inneholder 90 mg ustekinumab

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, L-histidin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
90 mg/1 ml
1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Destruksjonsdato ved oppbevaring i romtemperatur: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 30 dager, men ikke forbi den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE))

EU/1/24/1863/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT

Otufi 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT SPRØYTE (90 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Otulf 90 mg injeksjon
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD VED VEKT, VOLUM ELLER ENHET

90 mg/1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FERDIGFYLT PENN YTTERKARTONG (45 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
ustekinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn à 0,5 ml inneholder 45 mg ustekinumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, L-histidin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
45 mg/0,5 ml
1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Dato tatt ut av kjøleskap _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 30 dager, men ikke forbi den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1863/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Otufi 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT PENN (45 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Otulfii 45 mg injeksjonsvæske
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD VED VEKT, VOLUM ELLER ENHET

45 mg/0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FERDIGFYLT PENN YTTERKARTONG (90 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Otulf 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
ustekinumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte penn à 1 ml inneholder 90 mg ustekinumab.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Sukrose, L-histidin, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
90 mg/1 ml
1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Subkutan bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato
Dato tatt ut av kjøleskap _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 30 dager, men ikke forbi den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1863/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Otufi 90 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

FERDIGFYLT PENN (90 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Otulfii 90 mg injeksjonsvæske
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD VED VEKT, VOLUM ELLER ENHET

90 mg/1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Otulfli 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ustekinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dette pakningsvedlegget er skrevet for personen som tar legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Otulfli er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Otulfli
3. Hvordan Otulfli vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Otulfli
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Otulfli er og hva det brukes mot

Hva Otulfli er

Otulfli inneholder virkestoffet ustekinumab, et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre spesifikke proteiner i kroppen.

Otulfli tilhører en gruppe legemidler som kalles immunosuppresiver. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Otulfli brukes mot

Otulfli brukes til å behandle følgende betennelsessykdom:

- moderat til alvorlig Crohns sykdom – hos voksne og barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Otulfli for å redusere symptomene av sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Otulfli

Bruk ikke Otulfli

- **dersom du er allergisk overfor ustekinumab** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du har en aktiv infeksjon** som legen din anser som viktig.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfli.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Otulfi. Legen din vil undersøke helsen din før behandling. Forsikre deg om at du forteller legen om eventuelle sykdommer du har før behandling. Si også ifra til legen din hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Otulfi. Hvis legen din tror at du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du blir gitt medisin for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Otulfi kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på visse sykdomstegn når du tar Otulfi. Se "Alvorlige bivirkninger" under pkt. 4 for en fullstendig liste over disse bivirkningene.

Fortell legen din før du bruker Otulfi:

- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon** overfor ustekinumab. Snakk med legen hvis du er usikker.
- **dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft** – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Otulfi hemmer deler av immunforsvaret. Dette kan øke risikoen for kreft.
- **dersom du har blitt behandlet for psoriasis med andre biologiske legemidler (et legemiddel med opphav i en biologisk kilde, som vanligvis gis ved injeksjon)** – kan risikoen for kreft øke.
- **dersom du har eller nylig har hatt en infeksjon eller dersom du har unormale hudåpninger (fistler).**
- **dersom du har noen nye sår eller sår i endring** i psoriasisområder eller på normal hud.
- **dersom du får en annen form for behandling av psoriasis og/eller psoriasisartritt** – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys). Disse behandlingene kan også hemme deler av immunsystemet. Bruk av disse behandlingene samtidig med Otulfi har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om Otulfi kan påvirke dette.
- **dersom du er 65 år eller eldre** – det kan være mer sannsynlig at du får infeksjoner.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, utstående, flassende utslett, noen ganger med en mørkere kant, på hudområder som utsettes for sol eller om du har samtidige leddsmærter.

Hjerteinfarkt og slag

Hjerteinfarkt og slag er sett i en studie med pasienter med psoriasis behandlet med ustekinumab. Legen din vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystmerter, svakhet eller en unormal fornemmelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

Otulfi anbefales ikke til bruk hos barn under som veier mindre enn 40 kg med Crohns sykdom eller barn, siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Otulfi

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller skal ha en vaksinasjon. Noen vaksintyper (levende vaksiner) bør ikke gis under behandling med Otulfi.

- dersom du fikk Otulfi mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Otulfi før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose). Levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte skader hos barn utsatt for ustekinumab i livmoren. Imidlertid er det begrenset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor å foretrekke å unngå bruk av Otulfi under graviditet.
- Hvis du er kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Otulfi og i minst 15 uker etter den siste behandlingen med Otulfi.
- Ustekinumab kan gå gjennom morkaken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Otulfi under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Otulfi under graviditeten er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.
- Ustekinumab kan gå over i morsmelk i svært små mengder. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din må avgjøre om du bør amme eller bruke Otulfi. Ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Otulfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfi inneholder natrium

Otulfi inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som “natriumfritt”. Før Otulfi gis til deg blir det imidlertid blandet med en oppløsning som inneholder natrium. Snakk med lege dersom du er på en saltfattig diett.

Otulfi inneholder polysorbater 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 10,4 mg polysorbat 80 (E433) i hvert hetteglass på 26 ml. Dette tilsvarer 0,4 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du har noen kjente allergier.

3. Hvordan Otulfi vil bli gitt

Otulfi er tiltenkt for bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring med diagnosen og behandling av Crohns sykdom.

Otulfi 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning vil bli gitt til deg av legen din, gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon) over minst 1 time. Spør legen din om når du skal ta injeksjoner og når du bør ha oppfølgingsavtaler.

Hvor mye Otulfi skal gis

Lege vil avgjøre hvor mye Otulfi du trenger å få og hvor lenge du skal få det.

Voksne som er 18 år eller eldre

- Legen beregner den anbefalte intravenøse infusjonsdosen til deg basert på din kroppsvekt.

Din kroppsvekt	Dose
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg

> 85 kg	520 mg
---------	--------

- Etter den intravenøse startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) 8 uker etterpå, deretter hver 12. uke.

Barn med Crohns sykdom som veier minst 40 kg

- Legen beregner den anbefalte intravenøse infusjonsdosen til deg basert på din kroppsvekt.

Din kroppsvekt	Dose
≥ 40 kg til ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Etter den intravenøse startdosen vil du få neste dose med 90 mg Stelara som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) 8 uker etterpå, deretter hver 12. uke.

Hvordan gis Otulfi

- Den første dosen av Otulfi til behandling av Crohns sykdom gis av en lege som et drypp i blodåren i en arm (intravenøs infusjon).

Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal få Otulfi.

Dersom du har glemt å ta Otulfi

Hvis du glemmer eller ikke rekker legetimen når du skal få dosen, kontakt legen for å få en ny time.

Dersom du avbryter behandling med Otulfi

Det er ikke farlig å slutte å bruke Otulfi. Hvis du stopper, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan likevel oppleve alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din eller få akutt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer.

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos mennesker som tar ustekinumab (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer). Symptomer inkluderer:
- vansker med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (dette kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Infusjonsrelaterte reaksjoner - Dersom du behandles for Crohns sykdom gis den første dosen av Otulfi som et drypp i en blodåre (intravenøs infusjon). Noen pasienter har fått alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen med ustekinumab.

I sjeldne tilfeller er allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse rapportert hos pasienter som har fått ustekinumab. Informer legen din umiddelbart hvis du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen din bestemme at du ikke bør bruke Otulfi igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer.

- Infeksjoner i nesen eller halsen og forkjølelse er vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
- Infeksjoner i luftveiene er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Betennelse i underhudsvev (cellulitt) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Helvetesild (herpes zoster, en type smertefullt utslett med blemmer) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Otulfi kan gjøre deg mindre i stand til å bekjempe infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og kan omfatte infeksjoner forårsaket av virus, sopp, bakterier (inkludert tuberkulose) eller parasitter, inkludert infeksjoner som hovedsakelig oppstår hos personer med svekket immunsystem (opportunistiske infeksjoner). Opportunistiske infeksjoner i hjernen (encefalitt, meningitt), lunger og øyne er rapportert hos pasienter som har fått behandling med ustekinumab.

Vær oppmerksom på infeksjonstegn når du bruker Otulfi. Dette inkluderer:

- feber, influensalignende symptomer, nattesvette, vekttap
- følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke vil gå bort
- varm, rød og smertefull hud, eller et smertefullt hudutslett med blemmer
- brennende følelse ved vannlating
- diaré
- synsforstyrrelser eller synstap
- hodepine, stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme eller forvirring

Informér legen din umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene på infeksjon. Dette kan være symptomer på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner eller helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informer legen din hvis du har noen form for infeksjon som ikke går bort eller fortsetter å komme tilbake. Legen din kan bestemme at du ikke bør bruke Otulfi før infeksjonen går bort. Fortell legen din også dersom du har noen åpne kutt eller sår da disse kan bli infisert.

Hudavskalling – økt rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen kan være symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt, som er alvorlige hudlidelser. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- oppkast
- kronisk trøtthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmerter
- sår hals
- rødhet og smerter ved injeksjonsstedet
- bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- tanninfeksjoner
- soppinfeksjon i skjeden
- depresjon

- tett eller delvis tett nese
- blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe ved injeksjonsstedet
- svakhetsfølelse
- hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er midlertidig
- en endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- hudavskalling
- kviser (akne)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- Rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen, som kan gi kløe eller smerter (eksfoliativ dermatitt). Tilsvarende symptomer oppstår av og til som en naturlig endring i psoriasissymptomene (erytroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmerter (vaskulitt).

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid).
- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, utstående, flassende utslett på hudområder som utsettes for sol, eventuelt med samtidige leddsmerter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Otulfi

- Otulfi 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning gis på sykehus eller legekantor og pasienter trenger ikke oppbevare eller håndtere det.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Ikke rist hetteglassene med Otulfi. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etter “EXP” angitt på hetteglasset. Utløpsdatoen/EXP er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se pkt. 6 ‘Hvordan Otulfi ser ut og innhold i pakningen’).
- Hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (at det utilsiktet har frosset eller blitt oppvarmet).
- Hvis legemidlet er ristet kraftig.
- Hvis forseglingen er brutt.

Otulfi er til engangsbruk. Fortynnet infusjonsvæske eller ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset og sprøyten skal kastes i overensstemmelse med lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Otulfi

- Virkestoff er ustekinumab. Hvert hetteglass inneholder 130 mg ustekinumab i 26 ml.

- Andre innholdsstoffer er EDTA-dinatriumsaltdihydrat (E385), L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, L-metionin, polysorbat 80 (E433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Otulfi ser ut og innholdet i pakningen

Otulfi er et klart, fargeløst til svakt brun-gult konsentrat til infusjonsvæske. Det leveres som en eske med en enkeltdose i et 30 ml hetteglass. Hvert glass inneholder 130 mg ustekinumab i 26 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Sporbarhet:

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Instrukser for fortynning:

Otulfi konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes og tilberedes av helsepersonell ved aseptisk teknikk.

1. Beregn dose og nødvendig antall Otulfi-hetteglass basert på pasientens vekt (se avsnitt 3, tabell 1, tabell 2). Hvert 26 ml hetteglass med Otulfi inneholder 130 mg ustekinumab.
2. Trekk opp og kast et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning fra 250 ml infusjonspose tilsvarende volumet av Otulfi som skal tilsettes (kast 26 ml natriumklorid for hvert hetteglass med Otulfi som trengs, for 2 hetteglass kast 52 ml, for 3 hetteglass kast 78 ml, for 4 hetteglass kast 104 ml).
3. Trekk opp 26 ml Otulfi fra hvert hetteglass som trengs og tilsett det til 250 ml infusjonspose. Endelig volum i infusjonsposen skal være 250 ml. Bland forsiktig.
4. Undersøk den fortynnete oppløsningen visuelt før infusjon. Skal ikke brukes dersom synlige ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
5. Infunder den fortynnete oppløsningen over en periode på minst 1 time. Infusjonen skal gjennomføres innen 24 timer etter fortynning i infusjonsposen.
6. Bruk kun infusjonssett med sterilt, pyrogenfritt, lavproteinbindende slangefilter (porestørrelse 0,2 mikrometer).

7. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaring

Ved behov skal den fortynnede infusjonsoppløsningen oppbevares ved romtemperatur. Infusjonen skal gjennomføres innen 24 timer etter fortynning i infusjonsposen. Skal ikke fryses.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Otulf 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning Ustekinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dette pakningsvedlegget er skrevet for personen som tar legemidlet. Les denne informasjonen nøye dersom du er en forelder eller omsorgsperson som skal gi Otulf til et barn.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Otulf er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Otulf
3. Hvordan du bruker Otulf
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Otulf
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Otulf er og hva det brukes mot

Hva Otulf er

Otulf inneholder virkestoffet ustekinumab, et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre spesifikke proteiner i kroppen.

Otulf tilhører en gruppe legemidler som kalles immunosuppressiver. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Otulf brukes mot

Otulf brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- plakkpsoriasis - hos voksne og barn som er 6 år eller eldre
- psoriasisartritt - hos voksne
- moderat til alvorlig Crohns sykdom - hos voksne og barn som veier minst 40 kg

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker betennelse i hud og negler. Otulf demper betennelse og bedrer andre sykdomstegn.

Otulf brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Otulf brukes hos barn og ungdom som er 6 år eller eldre med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke tåler fototerapi eller annen systemisk behandling, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartritt vil du først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Otulfi for å:

- redusere symptomene til sykdommen din.
- forbedre din fysiske funksjon.
- bremse leddskadene dine.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Otulfi for å redusere symptomene av sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Otulfi

Bruk ikke Otulfi

- **dersom du er allergisk overfor ustekinumab** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du har en aktiv infeksjon** som legen din anser som viktig.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Otulfi. Legen din vil undersøke helsen din før hver behandling. Forsikre deg om at du forteller legen om eventuelle sykdommer du har før hver behandling. Si også ifra til legen din hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Otulfi. Hvis legen din tror at du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du blir gitt medisin for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Otulfi kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på visse sykdomstegn når du tar Otulfi. Se "Alvorlige bivirkninger" under pkt. 4 for en fullstendig liste over disse bivirkningene.

Fortell legen din før du bruker Otulfi:

- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon** overfor ustekinumab. Snakk med legen hvis du er usikker.
- **dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft** – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Otulfi hemmer deler av immunforsvaret. Dette kan øke risikoen for kreft.
- **dersom du har blitt behandlet for psoriasis med andre biologiske legemidler (et legemiddel med opphav i en biologisk kilde, som vanligvis gis ved injeksjon)** – kan risikoen for kreft øke.
- **dersom du har eller nylig har hatt en infeksjon.**
- **dersom du har noen nye sår eller sår i endring** i psoriasisområder eller på normal hud.
- **dersom du får en annen form for behandling av psoriasis og/eller psoriasisartritt** – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys). Disse behandlingene kan også hemme deler av immunsystemet. Bruk av disse behandlingene samtidig med Otulfi har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om Otulfi kan påvirke dette.
- **dersom du er 65 år eller eldre** – det kan være mer sannsynlig at du får infeksjoner.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, utstående, flassende utslett, noen ganger med en mørkere kant, på hudområder som utsettes for sol eller om du har samtidige leddsmerter.

Hjerteinfarkt og slag

Hjerteinfarkt og slag er sett i en studie med pasienter med psoriasis behandlet med Otulfi. Legen din vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystmerter, svakhet eller en unormal fornemmelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

Otulfi anbefales ikke til bruk hos barn under 6 år med psoriasis, barn med Crohns sykdom som veier mindre enn 40 kg eller til bruk hos barn under 18 år med psoriasisartritt siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Otulfi

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller skal ha en vaksinasjon. Noen vaksintyper (levende vaksiner) bør ikke gis under behandling med Otulfi.
- dersom du fikk Otulfi mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Otulfi før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose). Levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte skader hos barn utsatt for ustekinumab i livmoren. Imidlertid er det begrenset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor å foretrekke å unngå bruk av Otulfi under graviditet.
- Hvis du er kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Otulfi og i minst 15 uker etter den siste behandlingen med Otulfi.
- Ustekinumab kan gå gjennom morkaken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Otulfi under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Otulfi under graviditeten er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.
- Ustekinumab kan gå over i morsmelk i svært små mengder. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din må avgjøre om du bør amme eller bruke Otulfi. Ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Otulfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfi inneholder polysorbater 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 (E433) i hvert hetteglass på 0,5 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Otulfi

Otulfi er tiltenkt for bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av tilstander hvor Otulfi er indisert.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Spør lege om når du skal ta injeksjoner og når du bør ha oppfølgingsavtaler.

Hvor mye Otulfi skal gis

Legen vil avgjøre hvor mye Otulfi du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Den anbefalte startdosen er 45 mg Otulfi. Pasienter som veier mer enn 100 kilogram (kg) kan starte med en dose på 90 mg istedenfor 45 mg.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Barn og ungdom som er 6 år eller eldre

Psoriasis

- Legen finner den riktige dosen for deg, inkludert mengden (volumet) av Otulfi som skal injiseres for å få riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av din kroppsvekt på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Dersom du veier mindre enn 60 kg, er den anbefalte dosen 0,75 mg Otulfi per kg kroppsvekt
- Dersom du veier 60 kg til 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Otulfi.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Otulfi.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke.

Barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Otulfi

- Otulfi gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Otulfi for deg.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Otulfi selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Otulfi. Hos barn i alderen 6 år og eldre anbefales det at Otulfi administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson etter riktig opplæring.
- Se "Bruksanvisning" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Otulfi skal injiseres.

Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

Dersom du tar for mye av Otulfi

Hvis du har fått i deg for mye Otulfi kontakt lege eller apotek med en gang. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Otulfi

Hvis du glemmer en dose, kontakt lege eller apotek. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Otulfi

Det er ikke farlig å slutte å bruke Otulfi. Hvis du stopper, kan symptomene komme tilbake. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan likevel oppleve alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din eller få akutt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer.

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos mennesker som tar ustekinumab (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer). Symptomer inkluderer:
- vansker med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (dette kan ramme opptil 1 av 100 personer).

I sjeldne tilfeller er allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse rapportert hos pasienter som har fått ustekinumab. Informer legen din umiddelbart hvis du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen din bestemme at du ikke bør bruke Otulfi igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer.

- Infeksjoner i nesen eller halsen og forkjølelse er vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
- Infeksjoner i luftveiene er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Betennelse i underhudsvev (cellulitt) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Helvetesild (herpes zoster, en type smertefullt utslett med blemmer) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Otulfi kan gjøre deg mindre i stand til å bekjempe infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og kan omfatte infeksjoner forårsaket av virus, sopp, bakterier (inkludert tuberkulose) eller parasitter, inkludert infeksjoner som hovedsakelig oppstår hos personer med svekket immunsystem (opportunistiske infeksjoner). Opportunistiske infeksjoner i hjernen (encefalitt, meningitt), lunger og øyne er rapportert hos pasienter som har fått behandling med ustekinumab.

Vær oppmerksom på infeksjonstegn når du bruker Otulfi. Dette inkluderer:

- feber, influensalignende symptomer, nattesvette, vekttap
- følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke vil gå bort
- varm, rød og smertefull hud, eller et smertefullt hudutslett med blemmer
- brennende følelse ved vannlating
- diaré
- synsforstyrrelser eller synstap
- hodepine, stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme eller forvirring

Informér legen din umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene på infeksjon. Dette kan være symptomer på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner eller helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informér legen din hvis du har noen form for infeksjon som ikke går bort eller fortsetter å komme tilbake. Legen din kan bestemme at du ikke bør bruke Otulfi før infeksjonen går bort. Fortell legen din også dersom du har noen åpne kutt eller sår da disse kan bli infiserte.

Hudavskalling – økt rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen kan være symptomer på erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt, som er alvorlige hudlidelser. Informér legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- oppkast
- kronisk trøtthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmerter
- sår hals
- rødhet og smerter ved injeksjonsstedet
- bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- tanninfeksjoner
- soppinfeksjon i skjeden
- depresjon
- tett eller delvis tett nese
- blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe ved injeksjonsstedet
- svakhetsfølelse
- hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er midlertidig
- en endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- hudavskalling
- kviser (akne)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- Rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen, som kan gi kløe eller smerter (eksfoliativ dermatitt). Tilsvarende symptomer oppstår av og til som en naturlig endring i psoriasissymptomene (erythroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmerter (vaskulitt).

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid).
- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, utstående, flassende utslett på hudområder som utsettes for sol, eventuelt med samtidige leddsmerter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale**

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Otulfi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i kjøleskap (2°C–8°C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Ikke rist hetteglassene med Otulfi. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etter “EXP” angitt på hetteglasset. Utløpsdatoen/EXP er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se pkt. 6 ‘Hvordan Otulfi ser ut og innhold i pakningen’).
- Hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (at det utilsiktet har frosset eller blitt oppvarmet).
- Hvis legemidlet er ristet kraftig.
- Hvis forseglingen er brutt.

Otulfi er til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i hetteglasset og sprøyten skal kastes. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Otulfi

- Virkestoff er ustekinumab. Hvert hetteglass inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, polysorbat 80 (E433), sukrose, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre (for å justere pH).

Hvordan Otulfi ser ut og innholdet i pakningen

Otulfi er en klar, fargeløs til svakt brun-gul injeksjonsvæske. Det leveres som en eske med en enkeltdose i et 3 ml hetteglass. Hvert hetteglass inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

Tilvirker

Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for administrasjon

I oppstarten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med den første injeksjonen. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Otulfi selv. Hvis dette skjer, vil du bli lært opp til å injisere Otulfi. Snakk med legen din hvis du har spørsmål om hvordan du skal sette injeksjoner på deg selv.

- Ikke bland Otulfi med andre væsker til injeksjon.
- Ikke rist på hetteglasset med Otulfi. Dette på grunn av at sterk risting kan skade legemidlet. Ikke bruk legemidlet hvis det er ristet kraftig.

1. Kontroller antall hetteglass og forbered utstyret:

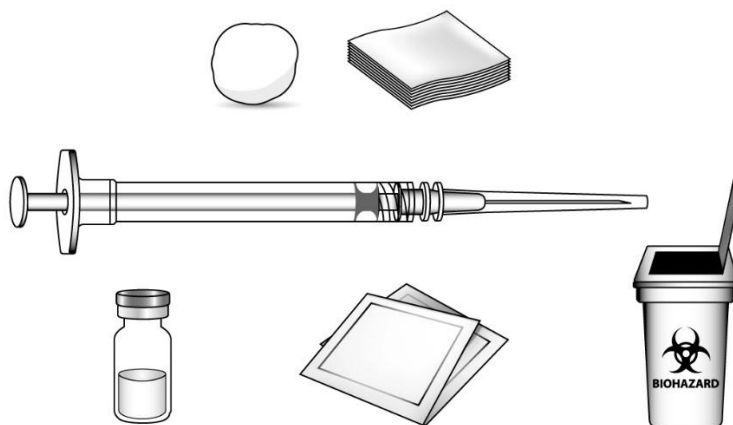
Ta hetteglasset(ene) ut av kjøleskapet. La hetteglasset stå i ca. en halv time. Det vil gi væsken en temperatur som gjør injeksjonen mer behagelig (romtemperatur).

Sjekk hetteglasset(ene) og forsikre deg om at:

- Antall hetteglass og styrken er korrekt.
 - Hvis dosen din er 45 mg eller mindre, vil du få ett hetteglass med 45 mg Otulfi.
 - Hvis dosen din er 90 mg vil du få to hetteglass med 45 mg Otulfi, og du må gi deg selv to injeksjoner. Velg to ulike steder for injeksjonene (for eksempel en injeksjon på høyre lår og den andre på venstre lår) og gi injeksjonene rett etter hverandre. Bruk ny sprøyte og kanyle for hver injeksjon.
- Det er riktig medisin.
- Utløpsdatoen ikke er passert.
- Hetteglasset ikke er ødelagt og at forseglingen ikke er brutt.
- Oppløsningen i hetteglasset er klar, fargeløs til svakt brungulaktig.
- Oppløsningen ikke er misfarget eller uklar og ikke inneholder fremmede partikler.
- Oppløsningen ikke er frosset.

Barn med pediatrik psoriasis som veier mindre enn 60 kg, trenger en dose som er lavere enn 45 mg. Forsikre deg om at du vet riktig mengde (volum) som skal trekkes opp fra hetteglasset, og hvilken sprøytetype som trengs til dosering. Kontakt helsepersonell for ytterligere informasjon, dersom du ikke vet hvilken mengde eller sprøytetype som trengs.

Samle sammen alt du trenger og legg det fram på en ren flate. Dette inkluderer en sprøyte, nål, desinfeksjonsserviett, en bomullsdott eller gasbind og en kanylebøtte (se figur 1).

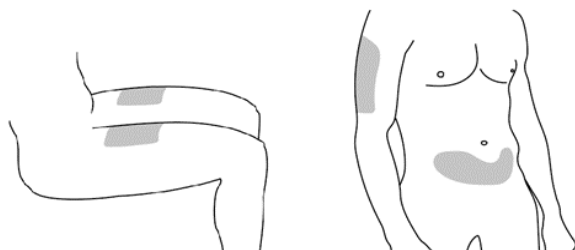


Figur 1

2. Velg og forbered injeksjonsstedet:

Velg et injeksjonssted (se figur 2)

- Otulfi gis som injeksjon under huden (subkutant).
- Gode steder for injeksjon er øvre lår og rundt mage (abdomen) minst 5 cm fra navlen.
- Hvis mulig, ikke bruk områder av huden som har tegn til psoriasis.
- Hvis noen vil hjelpe deg med å sette injeksjonen, kan han eller hun også velge overarm som injeksjonssted



*Områder med grått er anbefalte områder for injeksjon.

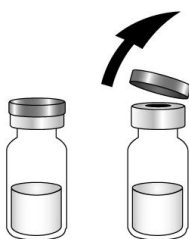
Figur 2

Klargjør injeksjonsstedet

- Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
- Tørk av huden på injeksjonsstedet med en desinfeksjonsserviett.
- Ikke rør dette området igjen før du gir injeksjonen.

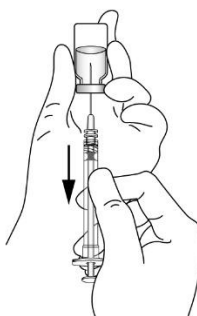
3. Forbered dosen:

- Ta toppen av hetteglasset (se figur 3).



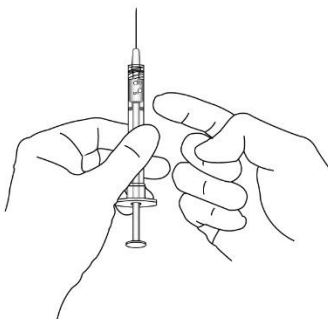
Figur 3

- Ikke fjern proppen.
- Rens proppen med en desinfeksjonsserviett.
- Sett hetteglasset på en plan overflate.
- Ta opp sprøyten og fjern nålebeskyttelsen.
- Ikke rør nålen eller la nålen komme borti noe.
- Stikk nålen gjennom gummiproppen.
- Snu hetteglasset og sprøyten opp ned.
- Dra sprøytestempelet ut for å fylle sprøyten med volumet av væsken fra hetteglasset forskrevet av legen.
- Det er viktig at nålen alltid er i væsken. Det forhindrer luftbobler i å dannes i sprøyten (se figur 4).



Figur 4

- Fjern nålen fra hetteglasset.
- Hold sprøyten med nålen oppover for å se om det er noen luftbobler inni.
- Hvis det er luftbobler, slå forsiktig på siden til luftboblene kommer til toppen (se figur 5).



Figur 5

- Trykk deretter sprøytestempelet ned til all luft (men ikke noe væske) er fjernet.
- Ikke legg sprøyten ned eller tillat at nålen rører noe.

4. Injiser dosen:

- Knip den vaskede huden mellom tommeltotten og langfingeren. Ikke klem hardt.
- Stikk nålen inn i huden som er knepet sammen.
- Dytt sprøytestempelet med tommeltotten så langt det går for å injisere all væsken. Dytt sakte og jevnt, mens du holder huden sammenknepet.
- Når sprøyten er dyttet så langt den går, ta ut nålen og slipp huden.

5. Etter injeksjonen:

- Trykk en antiseptisk bomullsdott over injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.
- Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt.
- Du kan presse en bomullsdott eller litt gasbind på injeksjonsstedet og holde i 10 sekunder.
- Ikke gni på huden på injeksjonsstedet. Du kan dekke injeksjonsstedet med et plaster hvis nødvendig.

6. Avfallshåndtering:

- Brukte sprøyter og kanyler skal kastes i en punktturresistent beholder, f.eks. en kanylebøtte. For din og andres helse og sikkerhet, bruk aldri sprøyter eller kanyler på nytt. Kast kanylebøtten i henhold til lokale retningslinjer.
- Tomme hetteglass, desinfeksjonsservietter og annet utstyr kan kastes som ordinært avfall.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Otulfi 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte ustekinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dette pakningsvedlegget er skrevet for personen som tar legemidlet. Les denne informasjonen nøye dersom du er en forelder eller omsorgsperson som skal gi Otulfi til et barn.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Otulfi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Otulfi
3. Hvordan du bruker Otulfi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Otulfi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Otulfi er og hva det brukes mot

Hva Otulfi er

Otulfi inneholder virkestoffet ustekinumab, et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre spesifikke proteiner i kroppen.

Otulfi tilhører en gruppe legemidler som kalles immunosuppresiver. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Otulfi brukes mot

Otulfi brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- plakkpsoriasis - hos voksne og barn som er 6 år eller eldre
- psoriasisartritt - hos voksne
- moderat til alvorlig Crohns sykdom - hos voksne og barn som veier minst 40 kg

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker betennelse i hud og negler. Otulfi demper betennelse og bedrer andre sykdomstegn.

Otulfi brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Otulfi brukes hos barn og ungdom som er 6 år eller eldre med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke tåler fototerapi eller annen systemisk behandling, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartritt vil du først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Otulfi for å:

- redusere symptomene til sykdommen din.
- forbedre din fysiske funksjon.
- bremse leddskadene dine.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Otulfi for å redusere symptomene av sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Otulfi

Bruk ikke Otulfi

- **dersom du er allergisk overfor ustekinumab** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du har en aktiv infeksjon** som legen din anser som viktig.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Otulfi. Legen din vil undersøke helsen din før hver behandling. Forsikre deg om at du forteller legen om eventuelle sykdommer du har før hver behandling. Si også ifra til legen din hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Otulfi. Hvis legen din tror at du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du blir gitt medisin for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Otulfi kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på visse sykdomstegn når du tar Otulfi. Se "Alvorlige bivirkninger" under pkt. 4 for en fullstendig liste over disse bivirkningene.

Fortell legen din før du bruker Otulfi:

- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon** overfor ustekinumab. Snakk med legen hvis du er usikker.
- **dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft** – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Otulfi hemmer deler av immunforsvaret. Dette kan øke risikoen for kreft.
- **dersom du har blitt behandlet for psoriasis med andre biologiske legemidler (et legemiddel med opphav i en biologisk kilde, som vanligvis gis ved injeksjon)** – kan risikoen for kreft øke.
- **dersom du har eller nylig har hatt en infeksjon.**
- **dersom du har noen nye sår eller sår i endring** i psoriasisområder eller på normal hud.
- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot Otulfi-injeksjon.** Se under 'Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger' under pkt. 4 for tegn på en allergisk reaksjon.
- **dersom du får en annen form for behandling av psoriasis og/eller psoriasisartritt** – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys). Disse behandlingene kan også hemme deler av immunsystemet. Bruk av disse behandlingene samtidig med Otulfi har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om Otulfi kan påvirke dette.

- **dersom du er 65 år eller eldre** – det kan være mer sannsynlig at du får infeksjoner.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, utstående, flassende utslett, noen ganger med en mørkere kant, på hudområder som utsettes for sol eller om du har samtidige leddsmarter.

Hjerteinfarkt og slag

Hjerteinfarkt og slag er sett i en studie med pasienter med psoriasis behandlet med ustekinumab. Legen din vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystmerter, svakhet eller en unormal fornemmelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

Otulfi anbefales ikke til bruk hos barn under 6 år med psoriasis, barn med Crohns sykdom som veier mindre enn 40 kg eller til bruk hos barn under 18 år med psoriasisartritt siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Otulfi

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller skal ha en vaksinasjon. Noen vaksinetypene (levende vaksiner) bør ikke gis under behandling med Otulfi.
- dersom du fikk Otulfi mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Otulfi før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose). Levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte skader hos barn utsatt for ustekinumab i livmoren. Imidlertid er det begrenset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor å foretrekke å unngå bruk av Otulfi under graviditet.
- Hvis du er kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Otulfi og i minst 15 uker etter den siste behandlingen med Otulfi.
- Ustekinumab kan gå gjennom morsmelken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Otulfi under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Otulfi under graviditeten er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.
- Ustekinumab kan gå over i morsmelk i svært små mengder. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din må avgjøre om du bør amme eller bruke Otulfi. Ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Otulfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfi inneholder polysorbater 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 (E433) i hver ferdigfylte sprøyte på 0,5 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Otulfi

Otulfi er tiltenkt for bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av tilstander hvor Otulfi er indisert.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Spør lege om når du skal ta injeksjoner og når du bør ha oppfølgingsavtaler.

Hvor mye Otulfi skal gis

Legen vil avgjøre hvor mye Otulfi du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Den anbefalte startdosen er 45 mg Otulfi. Pasienter som veier mer enn 100 kilogram (kg) kan starte med en dose på 90 mg istedenfor 45 mg.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Barn og ungdom som er 6 år eller eldre

Psoriasis

- Legen finner den riktige dosen for deg, inkludert mengden (volumet) av Otulfi som skal injiseres for å få riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av din kroppsvekt på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Dersom du veier 60 kg til 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Otulfi.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Otulfi.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke.

Barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Otulfi

- Otulfi gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Otulfi for deg.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Otulfi selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Otulfi. Hos barn i alderen 6 år og eldre anbefales det at Otulfi administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson etter riktig opplæring.
- Se "Bruksanvisning" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Otulfi skal injiseres.

Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

Dersom du tar for mye av Otulfi

Hvis du har fått i deg for mye Otulfi kontakt lege eller apotek med en gang. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Otulfi

Hvis du glemmer en dose, kontakt lege eller apotek. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Otulfi

Det er ikke farlig å slutte å bruke Otulfi. Hvis du stopper, kan symptomene komme tilbake. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan likevel oppleve alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din eller få akutt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer.

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos mennesker som tar ustekinumab (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer). Symptomer inkluderer:
- vansker med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (dette kan ramme opptil 1 av 100 personer).

I sjeldne tilfeller er allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse rapportert hos pasienter som har fått ustekinumab. Informer legen din umiddelbart hvis du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen din bestemme at du ikke bør bruke Otulfi igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer.

- Infeksjoner i nesen eller halsen og forkjølelse er vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
- Infeksjoner i luftveiene er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Betennelse i underhudsvev (cellulitt) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Helvetesild (herpes zoster, en type smertefullt utslett med blemmer) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Otulfi kan gjøre deg mindre i stand til å bekjempe infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og kan omfatte infeksjoner forårsaket av virus, sopp, bakterier (inkludert tuberkulose) eller parasitter, inkludert infeksjoner som hovedsakelig oppstår hos personer med svekket immunsystem (opportunistiske infeksjoner). Opportunistiske infeksjoner i hjernen (encefalitt, meningitt), lunger og øyne er rapportert hos pasienter som har fått behandling med ustekinumab.

Vær oppmerksom på infeksjonstegn når du bruker Otulfi. Dette inkluderer:

- feber, influensalignende symptomer, nattesvette, vekttap
- følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke vil gå bort
- varm, rød og smertefull hud, eller et smertefullt hudutslett med blemmer

- brennende følelse ved vannlating
- diaré
- synsforstyrrelser eller synstap
- hodepine, stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme eller forvirring

Informér legen din umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene på infeksjon. Dette kan være symptomer på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner eller helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informér legen din hvis du har noen form for infeksjon som ikke går bort eller fortsetter å komme tilbake. Legen din kan bestemme at du ikke bør bruke Otulfi før infeksjonen går bort. Fortell legen din også dersom du har noen åpne kutt eller sår da disse kan bli infiserte.

Hudavskalling – økt rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen kan være symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt, som er alvorlige hudlidelser. Informér legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- oppkast
- kronisk trøtthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmerter
- sår hals
- rødhet og smerter ved injeksjonsstedet
- bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- tanninfeksjoner
- soppinfeksjon i skjeden
- depresjon
- tett eller delvis tett nese
- blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe ved injeksjonsstedet
- svakhetsfølelse
- hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er midlertidig
- en endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- hudavskalling
- kviser (akne)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- Rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen, som kan gi kløe eller smerter (eksfoliativ dermatitt). Tilsvarende symptomer oppstår av og til som en naturlig endring i psoriasissymptomene (erytroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmerter (vaskulitt).

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid).

- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, utstående, flassende utslett på hudområder som utsettes for sol, eventuelt med samtidige leddsmerter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Otulfi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i kjøleskap (2°C–8°C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Ved behov kan en ferdigfylt sprøyte med Otulfi også oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 30 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Noter datoen da den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet og destruksjonsdatoen i de åpne feltene på ytteremballasjen. Destruksjonsdatoen må ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen som står på esken. Etter at en sprøyte har blitt oppbevart ved romtemperatur (høyst 30 °C), skal den ikke legges tilbake i kjøleskapet. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 30 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte sprøyten med Otulfi. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etter “EXP” angitt på etiketten. Utløpsdatoen/EXP er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se pkt. 6 ‘Hvordan Otulfi ser ut og innhold i pakningen’).
- Hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (at det utilsiktet har frosset eller blitt oppvarmet).
- Hvis legemidlet er ristet kraftig.

Otulfi er til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i sprøyten skal kastes. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Otulfi

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, polysorbat 80 (E433), sukrose, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre (for å justere pH).

Hvordan Otulfi ser ut og innholdet i pakningen

Otulfi er en klar, fargeløs til svakt brun-gul injeksjonsvæske. Det leveres som en eske med en enkeltdose i en 1 ml ferdigfylt sprøyte. Hver sprøyte inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Tyskland

Tilvirker

Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

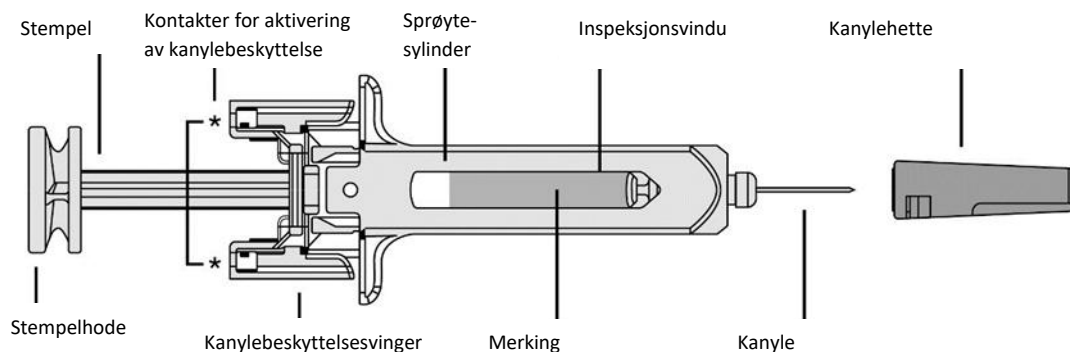
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for administrasjon

I oppstarten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med den første injeksjonen. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Otulfi selv. Hvis dette skjer, vil du bli lært opp til å injisere Otulfi. Snakk med legen din hvis du har spørsmål om hvordan du skal sette injeksjoner på deg selv. Hos barn i alderen 6 år og eldre anbefales det at Otulfi administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson etter riktig opplæring. Ikke bland Otulfi med andre væsker til injeksjon.

- Ikke rist på den ferdigfylte sprøyten med Otulfi. Dette på grunn av at sterk risting kan skade legemidlet. Ikke bruk legemidlet hvis det er ristet kraftig.

Figur 1 viser hvordan den ferdigfylte sprøyten ser ut.



Figur 1

1. Kontroller antall ferdigfylte sprøyter og forbered utstyret:

Forberedelser for bruk av den ferdigfylte sprøyten.

- Ta den/de ferdigfylte sprøyten(e) ut av kjøleskapet. La sprøyten ligge ute av kartongen i ca. en halv time. Det vil gi væsken en temperatur som gjør injeksjonen mer behagelig (romtemperatur). Kanylehetten skal ikke fjernes mens sprøyten blir temperert.
- Hold sprøyten i selve sylindren og la den beskyttede kanylen peke oppover.
- Ikke hold på stempelhodet, selve stempelet, kanylens beskyttelsesvinger eller kanylehetten.
- Dra ikke stempelet bakover på dette tidspunktet.
- Kanylehetten skal ikke fjernes fra den ferdigfylte sprøyten før instruksjonen viser det.
- For å hindre for tidlig aktivering av kanylebeskyttelsen, må ikke kanylebeskyttelsens aktiveringskontakter berøres (vist med stjerne * i figur 1).
- Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate.

Sjekk den/de ferdigfylte sprøyten(e) og forsikre deg om at:

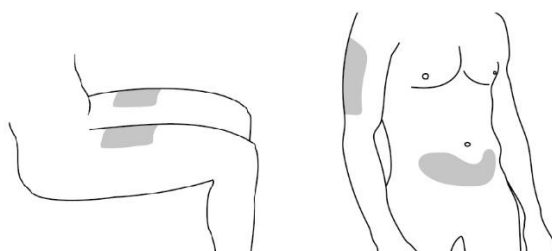
- Antall sprøyter og styrken er korrekt.
 - Hvis dosen din er 45 mg vil du få én ferdigfylt sprøyte med 45 mg Otulfi.
 - Hvis dosen din er 90 mg vil du få to ferdigfylte sprøyter med 45 mg Otulfi, og du må gi deg selv to injeksjoner. Velg to ulike steder for injeksjonene (f.eks. en injeksjon på høyre lår og den andre på venstre lår) og gi injeksjonene rett etter hverandre.
- Det er riktig medisin.
- Utløpsdatoen ikke er passert.
- Sprøyten ikke er ødelagt.
- Oppløsningen i sprøyten er klar og fargeløs til svakt brun-gul.
- Oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten ikke er misfarget eller uklar og ikke inneholder fremmedlegemer
- Oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten ikke er frosset.

Samle sammen alt du trenger og legg det fram på en ren flate. Dette inkluderer desinfeksjonsserviett, en bomullsdott eller gasbind og en kanylebøtte.

2. Velg og forbered injeksjonsstedet:

Velg et injeksjonssted (se figur 2)

- Otulfi gis som injeksjon under huden (subkutan).
- Gode steder for injeksjon er øvre lår og rundt mage (abdomen) minst 5 cm fra navlen.
- Hvis mulig, ikke bruk områder av huden som har tegn til psoriasis.
- Hvis noen vil hjelpe deg med å sette injeksjonen, kan han eller hun også velge overarm som injeksjonssted.



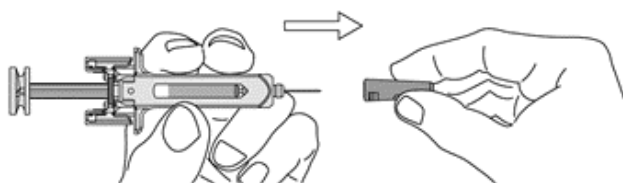
Figur 2: Områder med grått er anbefalte områder for injeksjon

Klargjør injeksjonsstedet

- Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
- Tørk av huden på injeksjonsstedet med en desinfeksjonsserviett.
- **Ikke rør** dette området igjen før du gir injeksjonen.

3. Fjern kanylehetten (se figur 3):

- Kanylehetten skal ikke fjernes før du er klar for selve injeksjonen.
- Ta opp sprøyten og hold den i selve sylindren med én hånd.
- Dra kanylehetten rett av og kast den. Stempelet skal ikke berøres når du gjør dette.



Figur 3

- Det kan være en luftboble i sprøyten eller en dråpe væske på kanylespissen. Begge deler er normalt og det trenger ikke å fjernes.
- Ikke berør kanylen eller la kanylen komme borti noe.
- Den ferdigfylte sprøyten skal ikke brukes hvis du mister den uten kanylehetten på plass. Hvis dette skjer, må lege eller apotek kontaktes.
- Injiser dosen umiddelbart etter at kanylehetten er fjernet.

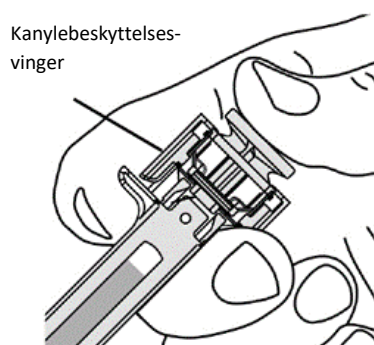
4. **Injiser dosen:**

- Hold den ferdigfylte sprøyten mellom pekefinger og langfinger og plasser tommelen på toppen av stempelet. Bruk den andre hånden til forsiktig å knipe den vaskede huden mellom tommelen og langfingeren. Ikke klem hardt.
- Ikke dra stempelet tilbake på noe tidspunkt.
- I én rask bevegelse stikk kanylen inn gjennom huden så langt det lar seg gjøre (se figur 4).



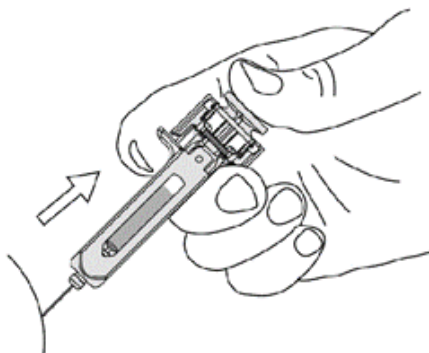
Figur 4

- Injiser hele mengden legemiddel ved å trykke ned stempelet helt til stempelet er fullstendig nede mellom kanylebeskyttelsesvingene (se figur 5).



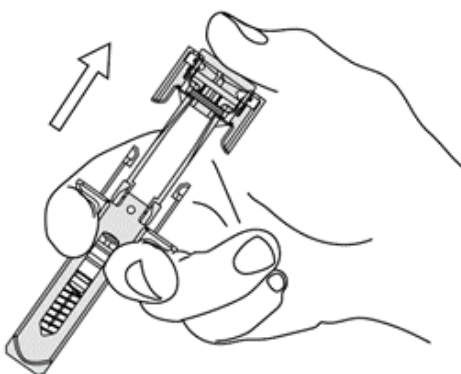
Figur 5

- Når stempelet er så langt ned som det kan gå, fortsett å trykke på stempelhodet mens du drar ut kanylen og slipper huden (se figur 6).



Figur 6

- Fjern tommelen sakte fra stempelhodet, slik at den tomme sprøyten beveger seg oppover og hele kanylen blir dekket av kanylebeskyttelsen som vist i figur 7.



Figur 7

5. Etter injeksjonen:

- Trykk en antiseptisk bomullsdott over injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.
- Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt.
- Du kan presse en bomullsdott eller litt gasbind på injeksjonsstedet og holde i 10 sekunder.
- Ikke gni på huden på injeksjonsstedet. Du kan dekke injeksjonsstedet med et plaster hvis nødvendig.

6. Avfallshåndtering:

- Brukte sprøyter skal kastes i en punktturresistent beholder, f.eks. en kanylebøtte (se figur 8). For din og andres helse og sikkerhet, bruk aldri sprøyter på nytt. Kast kanylebøtten i henhold til lokale retningslinjer.
- Desinfeksjonsservietter og annet utstyr kan kastes som ordinært avfall.



Figur 8

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Otulfi 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte ustekinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dette pakningsvedlegget er skrevet for personen som tar legemidlet. Les denne informasjonen nøye dersom du er en forelder eller omsorgsperson som skal gi Otulfi til et barn.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Otulfi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Otulfi
3. Hvordan du bruker Otulfi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Otulfi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Otulfi er og hva det brukes mot

Hva Otulfi er

Otulfi inneholder virkestoffet ustekinumab, et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre spesifikke proteiner i kroppen.

Otulfi tilhører en gruppe legemidler som kalles immunosuppressiver. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Otulfi brukes mot

Otulfi brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- plakkpsoriasis - hos voksne og barn som er 6 år eller eldre
- psoriasisartritt - hos voksne
- moderat til alvorlig Crohns sykdom - hos voksne og barn som veier minst 40 kg

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker betennelse i hud og negler. Otulfi demper betennelse og bedrer andre sykdomstegn.

Otulfi brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Otulfi brukes hos barn og ungdom som er 6 år eller eldre med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke tåler fototerapi eller annen systemisk behandling, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartritt vil du først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Otulfi for å:

- redusere symptomene til sykdommen din.
- forbedre din fysiske funksjon.
- bremse leddskadene dine.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Otulfi for å redusere symptomene av sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Otulfi

Bruk ikke Otulfi

- **dersom du er allergisk overfor ustekinumab** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du har en aktiv infeksjon** som legen din anser som viktig.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Otulfi. Legen din vil undersøke helsen din før hver behandling. Forsikre deg om at du forteller legen om eventuelle sykdommer du har før hver behandling. Si også ifra til legen din hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Otulfi. Hvis legen din tror at du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du blir gitt medisin for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Otulfi kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på visse sykdomstegn når du tar Otulfi. Se "Alvorlige bivirkninger" under pkt. 4 for en fullstendig liste over disse bivirkningene.

Fortell legen din før du bruker Otulfi:

- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon** overfor ustekinumab. Snakk med legen hvis du er usikker.
- **dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft** – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Otulfi hemmer deler av immunforsvaret. Dette kan øke risikoen for kreft.
- **dersom du har blitt behandlet for psoriasis med andre biologiske legemidler (et legemiddel med opphav i en biologisk kilde, som vanligvis gis ved injeksjon)** – kan risikoen for kreft øke.
- **dersom du har eller nylig har hatt en infeksjon.**
- **dersom du har noen nye sår eller sår i endring** i psoriasisområder eller på normal hud.
- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot Otulfi injeksjon** – Se under 'Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger' under pkt. 4 for tegn på en allergisk reaksjon.
- **dersom du får en annen form for behandling av psoriasis og/eller psoriasisartritt** – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys). Disse behandlingene kan også hemme deler av immunsystemet. Bruk av disse behandlingene samtidig med Otulfi har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt infeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om Otulfi kan påvirke dette.

- **dersom du er 65 år eller eldre** – det kan være mer sannsynlig at du får infeksjoner.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, utstående, flassende utslett, noen ganger med en mørkere kant, på hudområder som utsettes for sol eller om du har samtidige leddsmarter.

Hjerteinfarkt og slag

Hjerteinfarkt og slag er sett i en studie med pasienter med psoriasis behandlet med ustekinumab. Legen din vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystmerter, svakhet eller en unormal fornemmelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

Otulfi anbefales ikke til bruk hos barn under 6 år med psoriasis, barn med Crohns sykdom som veier mindre enn 40 kg eller til bruk hos barn under 18 år med psoriasisartritt siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Otulfi

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller skal ha en vaksinasjon. Noen vaksinetypene (levende vaksiner) bør ikke gis under behandling med Otulfi.
- dersom du fikk Otulfi mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Otulfi før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose). Levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte skader hos barn utsatt for ustekinumab i livmoren. Imidlertid er det begrenset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor å foretrekke å unngå bruk av Otulfi under graviditet.
- Hvis du er kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Otulfi og i minst 15 uker etter den siste Otulfi-behandlingen.
- Ustekinumab kan gå gjennom morsmelken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Otulfi under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Otulfi under graviditeten er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.
- Ustekinumab kan gå over i morsmelk i svært små mengder. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din må avgjøre om du bør amme eller bruke Otulfi. Ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Otulfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfi inneholder polysorbater 80 (E433)

Dette legemidlet inneholder 0,04 mg polysorbat 80 (E433) i hver ferdigfylte sprøyte på 1 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Otulfi

Otulfi er tiltenkt for bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av tilstander hvor Otulfi er indisert.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Spør lege om når du skal ta injeksjoner og når du bør ha oppfølgingsavtaler.

Hvor mye Otulfi skal gis

Legen vil avgjøre hvor mye Otulfi du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Den anbefalte startdosen er 45 mg Otulfi. Pasienter som veier mer enn 100 kilogram (kg) kan starte med en dose på 90 mg istedenfor 45 mg.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Barn og ungdom som er 6 år eller eldre

Psoriasis

- Legen finner den riktige dosen for deg, inkludert mengden (volumet) av Otulfi som skal injiseres for å få riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av din kroppsvekt på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Dersom du veier 60 kg til 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Otulfi.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Otulfi.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke.

Barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Otulfi

- Otulfi gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Otulfi for deg.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Otulfi selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Otulfi. Hos barn i alderen 6 år og eldre anbefales det at Otulfi administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson etter riktig opplæring.
- Se "Bruksanvisning" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Otulfi skal injiseres.

Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

Dersom du tar for mye av Otulfi

Hvis du har fått i deg for mye Otulfi kontakt lege eller apotek med en gang. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Otulfi

Hvis du glemmer en dose, kontakt lege eller apotek. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Otulfi

Det er ikke farlig å slutte å bruke Otulfi. Hvis du stopper, kan symptomene komme tilbake. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan likevel oppleve alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din eller få akutt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer.

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos mennesker som tar ustekinumab (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer). Symptomer inkluderer:
- vansker med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (dette kan ramme opptil 1 av 100 personer).

I sjeldne tilfeller er allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse rapportert hos pasienter som har fått ustekinumab. Informer legen din umiddelbart hvis du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen din bestemme at du ikke bør bruke Otulfi igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer.

- Infeksjoner i nesen eller halsen og forkjølelse er vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
- Infeksjoner i luftveiene er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Betennelse i underhudsvev (cellulitt) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Helvetesild (herpes zoster, en type smertefullt utslett med blemmer) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Otulfi kan gjøre deg mindre i stand til å bekjempe infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og kan omfatte infeksjoner forårsaket av virus, sopp, bakterier (inkludert tuberkulose) eller parasitter, inkludert infeksjoner som hovedsakelig oppstår hos personer med svekket immunsystem (opportunistiske infeksjoner). Opportunistiske infeksjoner i hjernen (encefalitt, meningitt), lunger og øyne er rapportert hos pasienter som har fått behandling med ustekinumab.

Vær oppmerksom på infeksjonstegn når du bruker Otulfi. Dette inkluderer:

- feber, influensalignende symptomer, nattesvette, vekttap
- følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke vil gå bort
- varm, rød og smertefull hud, eller et smertefullt hudutslett med blemmer

- brennende følelse ved vannlating
- diaré
- synsforstyrrelser eller synstap
- hodepine, stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme eller forvirring.

Informér legen din umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene på infeksjon. Dette kan være symptomer på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner eller helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informér legen din hvis du har noen form for infeksjon som ikke går bort eller fortsetter å komme tilbake. Legen din kan bestemme at du ikke bør bruke Otulfi før infeksjonen går bort. Fortell legen din også dersom du har noen åpne kutt eller sår da disse kan bli infiserte.

Hudavskalling – økt rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen kan være symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt, som er alvorlige hudlidelser. Informér legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- oppkast
- kronisk trøtthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmerter
- sår hals
- rødhet og smerter ved injeksjonsstedet
- bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- tanninfeksjoner
- soppinfeksjon i skjeden
- depresjon
- tett eller delvis tett nese
- blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe ved injeksjonsstedet
- svakhetsfølelse
- hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er midlertidig
- en endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- hudavskalling
- kviser (akne)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- Rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen, som kan gi kløe eller smerter (eksfoliativ dermatitt). Tilsvarende symptomer oppstår av og til som en naturlig endring i psoriasissymptomene (erytroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmerter (vaskulitt).

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid).

- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, utstående, flassende utslett på hudområder som utsettes for sol, eventuelt med samtidige leddsmerter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Otulfi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i kjøleskap (2°C–8°C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Ved behov kan en ferdigfylt sprøyte med Otulfi også oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 30 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Noter datoen da den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet og destruksjonsdatoen i de åpne feltene på ytteremballasjen. Destruksjonsdatoen må ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen som står på esken. Etter at en sprøyte har blitt oppbevart ved romtemperatur (høyst 30 °C), skal den ikke legges tilbake i kjøleskapet. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 30 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte sprøyten med Otulfi. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og etter “EXP” angitt på etiketten. Utløpsdatoen/EXP er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se pkt. 6 ‘Hvordan Otulfi ser ut og innhold i pakningen’).
- Hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (at det utilsiktet har frosset eller blitt oppvarmet).
- Hvis legemidlet er ristet kraftig.

Otulfi er til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i sprøyten skal kastes. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Otulfi

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, polysorbat 80 (E433), sukrose, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre (for å justere pH).

Hvordan Otulfi ser ut og innholdet i pakningen

Otulfi er en klar, fargeløs til svakt brun-gul injeksjonsvæske. Det leveres som en eske med en enkeltdose i en 1 ml ferdigfylt sprøyte. Hver sprøyte inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

Tilvirker

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

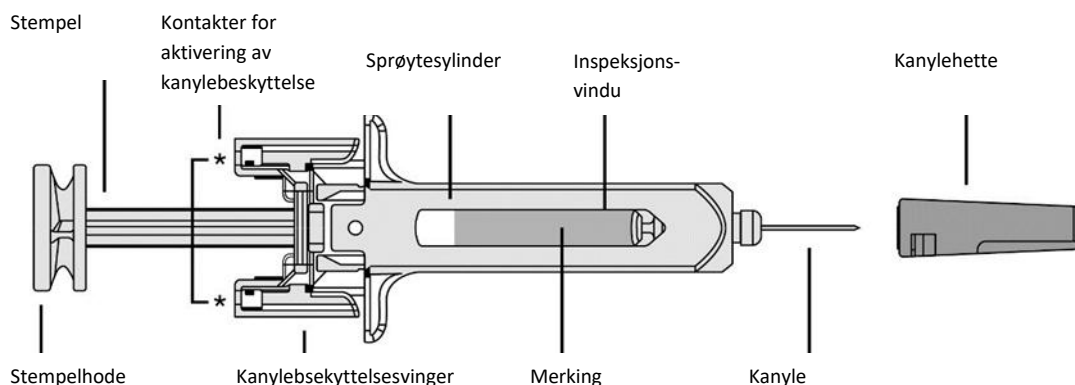
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Instruksjoner for administrasjon

I oppstarten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med den første injeksjonen. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Otulfi selv. Hvis dette skjer, vil du bli lært opp til å injisere Otulfi. Snakk med legen din hvis du har spørsmål om hvordan du skal sette injeksjoner på deg selv. Hos barn i alderen 6 år og eldre anbefales det at Otulfi administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson etter riktig opplæring.

- Ikke bland Otulfi med andre væsker til injeksjon.
- Ikke rist på den ferdigfylte sprøyten med Otulfi. Dette på grunn av at sterk risting kan skade legemidlet. Ikke bruk legemidlet hvis det er ristet kraftig.

Figur 1 viser hvordan den ferdigfylte sprøyten ser ut.



Figur 1

1. Kontroller antall ferdigfylte sprøyter og forbered utstyret:

Forberedelser for bruk av den ferdigfylte sprøyten.

- Ta den/de ferdigfylte sprøyten(e) ut av kjøleskapet. La sprøyten ligge ute av kartongen i ca. en halv time. Det vil gi væsken en temperatur som gjør injeksjonen mer behagelig (romtemperatur). Kanylehetten skal ikke fjernes mens sprøyten blir temperert.
- Hold sprøyten i selve sylindren og la den beskyttede kanylen peke oppover.
- Ikke hold på stempelhodet, selve stempelet, kanylens beskyttelsesvinger eller kanylehetten.
- Dra ikke stempelet bakover på dette tidspunktet.
- Kanylehetten skal ikke fjernes fra den ferdigfylte sprøyten før instruksjonen viser det.
- For å hindre for tidlig aktivering av kanylebeskyttelsen, må ikke kanylebeskyttelsens aktiveringskontakter berøres (vist med stjerne * i figur 1).
- Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har falt ned på en hard overflate.

Sjekk den/de ferdigfylte sprøyten(e) og forsikre deg om at:

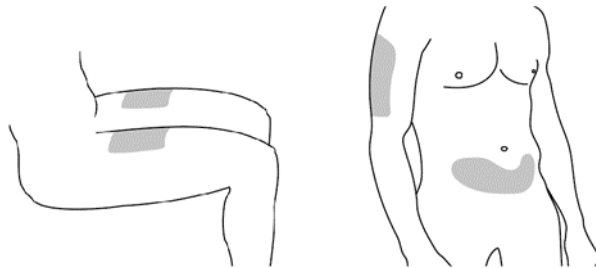
- Antall sprøyter og styrken er korrekt.
 - Hvis dosen din er 45 mg vil du få én ferdigfylt sprøyte med 45 mg Otulfi.
- Det er riktig medisin.
- Utløpsdatoen ikke er passert.
- Sprøyten ikke er ødelagt.
- Oppløsningen i sprøyten er klar og fargeløs til svakt brun-gul.
- Oppløsningen i sprøyten ikke er misfarget eller uklar og ikke inneholder fremmede partikler.
- Oppløsningen i sprøyten ikke er frosset.

Samle sammen alt du trenger og legg det fram på en ren flate. Dette inkluderer desinfeksjonsserviett, en bomullsdott eller gasbind og en kanylebøtte.

2. Velg og forbered injeksjonsstedet:

Velg et injeksjonssted (se figur 2)

- Otulfi gis som injeksjon under huden (subkutan).
- Gode steder for injeksjon er øvre lår og rundt mage (abdomen) minst 5 cm fra navlen.
- Hvis mulig, ikke bruk områder av huden som har tegn til psoriasis.
- Hvis noen vil hjelpe deg med å sette injeksjonen, kan han eller hun også velge overarm som injeksjonssted.



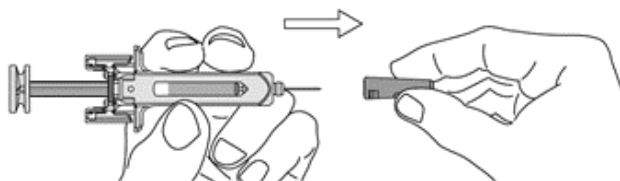
Figur 2: Områder med grått er anbefalte områder for injeksjon

Klargjør injeksjonsstedet

- Vask hendene dine godt med såpe og varmt vann.
- Tørk av huden på injeksjonsstedet med en desinfeksjonsserviett.
- **Ikke rør** dette området igjen før du gir injeksjonen.

3. Fjern kanylehetten (se figur 3):

- Kanylehetten skal **ikke** fjernes før du er klar for selve injeksjonen.
- Ta opp sprøyten og hold den i selve sylindren med én hånd.
- Dra kanylehetten rett av og kast den. Stempelet skal ikke berøres når du gjør dette.



Figur 3

- Det kan være en luftboble i sprøyten eller en dråpe væske på kanylespissen. Begge deler er normalt og det trenger ikke å fjernes.
- Ikke berør kanylen eller la kanylen komme borti noe.
- Den ferdigfylte sprøyten skal ikke brukes hvis du mister den uten kanylehetten på plass. Hvis dette skjer, må lege eller apotek kontaktes.
- Injiser dosen umiddelbart etter at kanylehetten er fjernet.

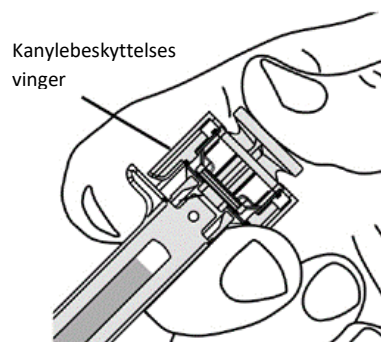
4. Injiser dosen:

- Hold den ferdigfylte sprøyten mellom pekefinger og langfinger og plasser tommelen på toppen av stempelet. Bruk den andre hånden til forsiktig å knipe den vaskede huden mellom tommelen og langfingeren. Ikke klem hardt.
- Ikke dra stempelet tilbake på noe tidspunkt.
- I én rask bevegelse stikk kanylen inn gjennom huden så langt det lar seg gjøre (se figur 4).



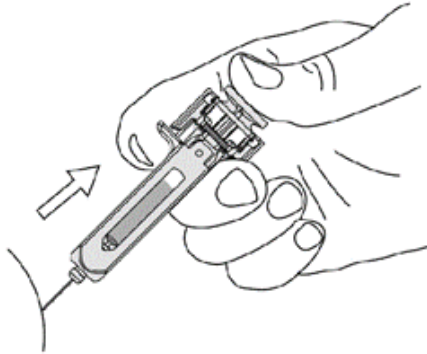
Figur 4

- Injiser hele mengden legemiddel ved å trykke ned stempelet helt til stempelet er fullstendig mellom kanylebeskyttelsesvingene (se figur 5).



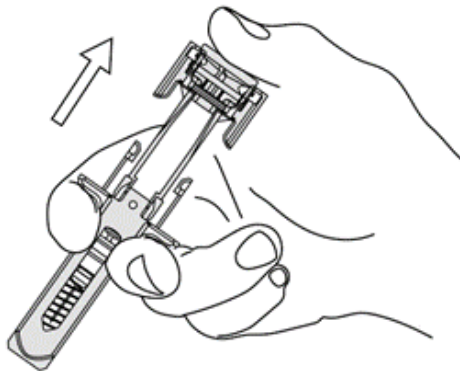
Figur 5

- Når stempelet er så langt ned som det kan gå, fortsett å trykke på stempelhodet mens du drar ut kanylen og slipper huden (se figur 6).



Figur 6

- Fjern tommelen sakte fra stempelhodet, slik at sprøyten beveger seg oppover og hele kanylen blir dekket av kanylebeskyttelsen som vist i figur 7.



Figur 7

5. Etter injeksjonen:

- Trykk en antiseptisk bomullsdott over injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.
- Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt.
- Du kan presse en bomullsdott eller litt gasbind på injeksjonsstedet og holde i 10 sekunder.
- Ikke gni på huden på injeksjonsstedet. Du kan dekke injeksjonsstedet med et plaster hvis nødvendig.

6. Avfallshåndtering:

- Brukte sprøyter skal kastes i en punktturresistent beholder, f.eks. en kanylebøtte (se figur 8). For din og andres helse og sikkerhet, bruk aldri sprøyter på nytt. Kast kanylebøtten i henhold til lokale retningslinjer.
- Desinfeksjonsservietter og annet utstyr kan kastes som ordinært avfall.



Figur 8

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Otulfı 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn ustekinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dette pakningsvedlegget er skrevet for personen som tar legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Otulfı er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Otulfı
3. Hvordan du bruker Otulfı
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Otulfı
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Otulfı er og hva det brukes mot

Hva Otulfı er

Otulfı inneholder virkestoffet ustekinumab, et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre spesifikke proteiner i kroppen.

Otulfı tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressiver. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Otulfı brukes mot

Otulfı brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- plakkpsoriasis - hos voksne
- psoriasisartritt - hos voksne
- moderat til alvorlig Crohns sykdom - hos voksne

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker betennelse i hud og negler. Otulfı demper betennelse og bedrer andre sykdomstegn.

Otulfı brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartritt vil du først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Otulfi for å:

- redusere symptomene til sykdommen din.
- forbedre din fysiske funksjon.
- bremse leddskadene dine.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Otulfi for å redusere symptomene av sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Otulfi

Bruk ikke Otulfi

- **dersom du er allergisk overfor ustekinumab** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du har en aktiv infeksjon** som legen din anser som viktig.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Otulfi. Legen din vil undersøke helsen din før hver behandling. Forsikre deg om at du forteller legen om eventuelle sykdommer du har før hver behandling. Si også ifra til legen din hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Otulfi. Hvis legen din tror at du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du blir gitt medisin for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Otulfi kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på visse sykdomstegn når du tar Otulfi. Se "Alvorlige bivirkninger" under pkt. 4 for en fullstendig liste over disse bivirkningene.

Fortell legen din før du bruker Otulfi:

- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon** overfor ustekinumab. Snakk med legen hvis du er usikker.
- **dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft** – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Otulfi hemmer deler av immunforsvaret. Dette kan øke risikoen for kreft.
- **dersom du har blitt behandlet for psoriasis med andre biologiske legemidler (et legemiddel med opphav i en biologisk kilde, som vanligvis gis ved injeksjon)** – kan risikoen for kreft øke.
- **dersom du har eller nylig har hatt en infeksjon.**
- **dersom du har noen nye sår eller sår i endring** i psoriasisområder eller på normal hud.
- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot Otulfi-injeksjon.** Se under 'Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger' under pkt. 4 for tegn på en allergisk reaksjon.
- **dersom du får en annen form for behandling av psoriasis og/eller psoriasisartritt** – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys). Disse behandlingene kan også hemme deler av immunsystemet. Bruk av disse behandlingene samtidig med Otulfi har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om Otulfi kan påvirke dette.

- **dersom du er 65 år eller eldre** – det kan være mer sannsynlig at du får infeksjoner.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, utstående, flassende utslett, noen ganger med en mørkere kant, på hudområder som utsettes for sol eller om du har samtidige leddsmarter.

Hjerteinfarkt og slag

Hjerteinfarkt og slag er sett i en studie med pasienter med psoriasis behandlet med ustekinumab. Legen din vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystmerter, svakhet eller en unormal fornemmelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsførstyrrelser.

Barn og ungdom

Otulfi ferdigfylt penn anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år med psoriasis eller Crohns sykdom, siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen. Det skal i stedet brukes ferdigfylt sprøyte eller hetteglass til barn som er 6 år eller eldre og ungdom med psoriasis. Det skal i stedet brukes infusjonsvæske, oppløsning, ferdigfylt hetteglass eller sprøyte til barn som veier minst 40 kg med Crohns sykdom.

Otulfi anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år med psoriasisartritt eller ulcerøs kolitt eller hos barn som veier minst 40 mg med Crohns sykdom siden det ikke har blitt undersøkt i disse aldersgruppene.

Andre legemidler, vaksiner og Otulfi

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller skal ha en vaksinasjon. Noen vaksinetypene (levende vaksiner) bør ikke gis under behandling med Otulfi.
- dersom du fikk Otulfi mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Otulfi før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose). Levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte skader hos barn utsatt for ustekinumab i livmoren. Imidlertid er det begrenset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor å foretrekke å unngå bruk av Otulfi under graviditet.
- Hvis du er kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Otulfi og i minst 15 uker etter den siste behandlingen med Otulfi.
- Ustekinumab kan gå gjennom morsmelken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Otulfi under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Otulfi under graviditeten er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.
- Ustekinumab kan gå over i morsmelk i svært små mengder. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din må avgjøre om du bør amme eller bruke Otulfi. Ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Otulfil har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfil inneholder polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,02 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn på 0,5 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Otulfil

Otulfil er tiltenkt for bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av tilstander hvor Otulfil er indisert.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Spør lege om når du skal ta injeksjoner og når du bør ha oppfølgingsavtaler.

Hvor mye Otulfil skal gis

Legen vil avgjøre hvor mye Otulfil du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Den anbefalte startdosen er 45 mg Otulfil. Pasienter som veier mer enn 100 kilogram (kg) kan starte med en dose på 90 mg istedenfor 45 mg.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfil bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfil etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfil gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Otulfil

- Otulfil gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Otulfil for deg.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Otulfil selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Otulfil. Hos barn i alderen 6 år og eldre anbefales det at Otulfil administreres av helsepersonell eller en omsorgsperson etter riktig opplæring. Barn i alderen 12 år og eldre kan bruke Otulfil ferdigfylt penn under tilsyn av en voksen.
- Se "Bruksanvisning" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Otulfil skal injiseres.

Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

Dersom du tar for mye av Otulfil

Hvis du har fått i deg for mye Otulfil kontakt lege eller apotek med en gang. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Otulfil

Hvis du glemmer en dose, kontakt lege eller apotek. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Otulfil

Det er ikke farlig å slutte å bruke Otulfil. Hvis du stopper, kan symptomene komme tilbake. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan likevel oppleve alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din eller få akutt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer.

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos mennesker som tar ustekinumab (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer). Symptomer inkluderer:
- vansker med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (dette kan ramme opptil 1 av 100 personer).

I sjeldne tilfeller er allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse rapportert hos pasienter som har fått ustekinumab. Informer legen din umiddelbart hvis du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen din bestemme at du ikke bør bruke Otulfi igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer.

- Infeksjoner i nesen eller halsen og forkjølelse er vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
- Infeksjoner i luftveiene er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Betennelse i underhudsvev (cellulitt) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Helvetesild (herpes zoster, en type smertefullt utslett med blemmer) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Otulfi kan gjøre deg mindre i stand til å bekjempe infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og kan omfatte infeksjoner forårsaket av virus, sopp, bakterier (inkludert tuberkulose) eller parasitter, inkludert infeksjoner som hovedsakelig oppstår hos personer med svekket immunsystem (opportunistiske infeksjoner). Opportunistiske infeksjoner i hjernen (encefalitt, meningitt), lunger og øyne er rapportert hos pasienter som har fått behandling med ustekinumab.

Vær oppmerksom på infeksjonstegn når du bruker Otulfi. Dette inkluderer:

- feber, influensalignende symptomer, nattesvette, vekttap
- følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke vil gå bort
- varm, rød og smertefull hud, eller et smertefullt hudutslett med blemmer
- brennende følelse ved vannlating
- diaré
- synsforstyrrelser eller synstap
- hodepine, stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme eller forvirring

Informér legen din umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene på infeksjon. Dette kan være symptomer på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner eller helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informer legen din hvis du har noen form for infeksjon som ikke går bort eller fortsetter å komme tilbake. Legen din kan bestemme at du ikke bør bruke Otulfi før infeksjonen går bort. Fortell legen din også dersom du har noen åpne kutt eller sår da disse kan bli infisert.

Hudavskalling – økt rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen kan være symptomer på erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt, som er alvorlige hudlidelser. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- oppkast
- kronisk trøtthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmerter
- sår hals
- rødhet og smerter ved injeksjonsstedet
- bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- tanninfeksjoner
- soppinfeksjon i skjeden
- depresjon
- tett eller delvis tett nese
- blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe ved injeksjonsstedet
- svakhetsfølelse
- hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er midlertidig
- en endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- hudavskalling
- kviser (akne)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- Rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen, som kan gi kløe eller smerter (eksfoliativ dermatitt). Tilsvarende symptomer oppstår av og til som en naturlig endring i psoriasis symptomene (erythroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmerter (vaskulitt).

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid).
- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, utstående, flassende utslett på hudområder som utsettes for sol, eventuelt med samtidige leddsmerter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Otulfi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Ved behov kan en ferdigfylt penn med Otulfi også oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 30 dager. Pennen skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Noter datoen da den ferdigfylte pennen tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Når som helst før slutten av denne perioden kan preparatet legges tilbake i kjøleskapet én gang og oppbevares der til utløpsdatoen. Kast den ferdigfylte pennen dersom den ikke brukes innen 30 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte pennen med Otulfi. Langvarig kraftig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken og etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se avsnitt 6 ‘Hvordan Otulfi ser ut og innhold i pakningen’).
- Hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (at det utilsiktet har frosset eller blitt oppvarmet).
- Hvis legemidlet er ristet kraftig.

Otulfi er til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i pennen skal kastes. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Otulfi

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, polysorbat 80 (E 433), sukrose, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre (for å justere pH).

Hvordan Otulfi ser ut og innholdet i pakningen

Otulfi er en klar, fargeløs til svakt brun-gul injeksjonsvæske. Det leveres som en eske med en enkeltdose i en 1 ml ferdigfylt penn. Hver penn inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

Tilvirker

Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

OTULFI

(ustekinumab)

45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du injiserer OTULFI ved bruk av den ferdigfylte pennen med 45 mg/0,5 ml til engangsbruk (OTULFI ferdigfylt penn)

Les og følg bruksanvisningen som følger med din OTULFI ferdigfylte penn før du begynner å bruke den og hver gang du henter ut en ny pakning. Den kan inneholde ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke det å snakke med legen eller apoteket om din medisinske tilstand eller behandling.

Kontakt lege eller apotek dersom du har spørsmål om bruk av OTULFI ferdigfylt penn.

Viktig informasjon du må kjenne til før du injiserer OTULFI

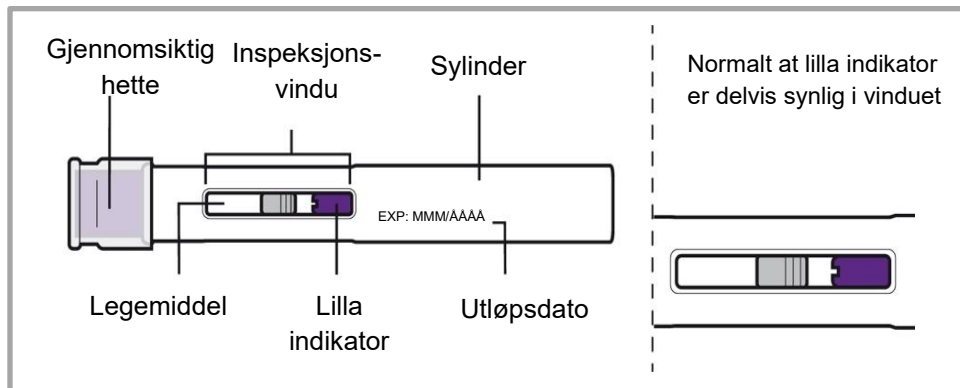
- Les pakningsvedlegget som følger med OTULFI ferdigfylt penn. Her er det viktig informasjon du må kjenne til før du bruker den.
- **Kun til subkutan bruk** (injiseres like under huden).
- Dersom legen har bestemt at du eller en omsorgsperson kan gi deg en OTULFI-injeksjon hjemme, skal du få opplæring i hvordan OTULFI tilberedes og injiseres på riktig måte. **Ikke** prøv å injisere OTULFI selv før legen eller sykepleieren har vist deg hvordan du skal injisere på riktig måte.
- Barn i alderen 12 år og oppover med psoriasis, som veier 60 kg eller mer og barn i alderen 12 år og oppover med Crohns sykdom, som veier 40 kg eller mer, kan bruke OTULFI ferdigfylt penn under tilsyn av en forelder eller omsorgsperson.
- **Ikke** bruk OTULFI ferdigfylt penn om igjen. OTULFI ferdigfylt penn gir kun én enkeltdose (er til engangsbruk)
- **Ikke** del OTULFI ferdigfylt penn med andre. Du kan overføre en infeksjon til den andre personen, eller du kan få en infeksjon fra dem.
- **Ikke** fjern den gjennomsiktige hetten fra OTULFI ferdigfylt penn før du er klar til å injisere OTULFI.
- **Ikke** bruk OTULFI ferdigfylt penn dersom den er skadet eller har falt ned.
- **Aldri** prøv å ta fra hverandre OTULFI ferdigfylt penn.

Oppbevaring av OTULFI ferdigfylte penner

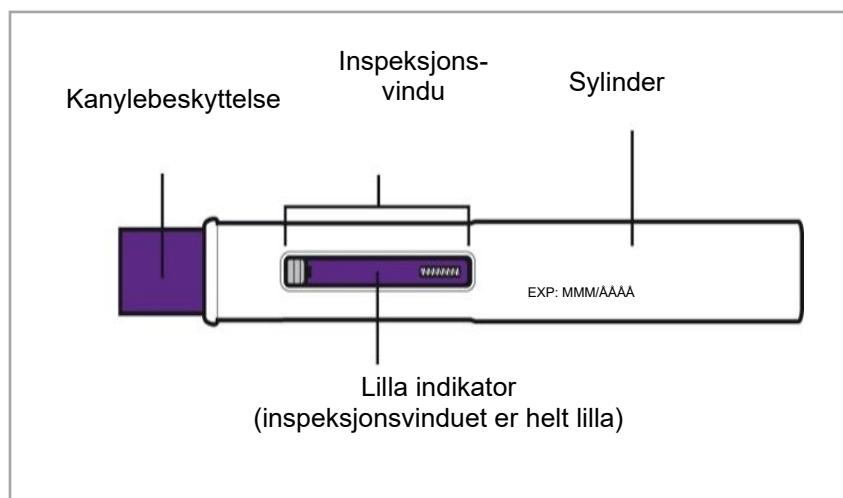
- Oppbevar OTULFI ferdigfylte penner i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.
- Oppbevar ubrukte OTULFI ferdigfylte penner i originalesken for å beskytte mot lys.
- OTULFI ferdigfylt penn **skal ikke** fryses. OTULFI ferdigfylt penn **skal ikke** brukes hvis den har vært frosset.
- **Ikke** utsett OTULFI ferdigfylt penn for høy temperatur eller direkte sollys.
- **Ikke** rist OTULFI ferdigfylt penn.
 - Langvarig kraftig risting kan skade legemidlet.
 - **Ikke** bruk OTULFI ferdigfylt penn hvis den har vært ristet.
- OTULFI ferdigfylt penn kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i originalesken i opptil 30 dager.
 - Ikke bruk OTULFI ferdigfylt penn dersom den har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 30 dager.
 - Når som helst før slutten av denne perioden kan OTULFI ferdigfylt penn legges tilbake i kjøleskapet én gang og oppbevares der til utløpsdatoen. Kast den ferdigfylte pennen dersom den ikke brukes innen den maksimale perioden for oppbevaring i romtemperatur på 30 dager, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Dersom du skal på flyreise, oppbevar alltid OTULFI ferdigfylt penn i håndbagasjen, fordi bagasjerommet på flyet kan være svært kaldt og OTULFI bli frosset.

OTULFI ferdigfylt penn

Før bruk

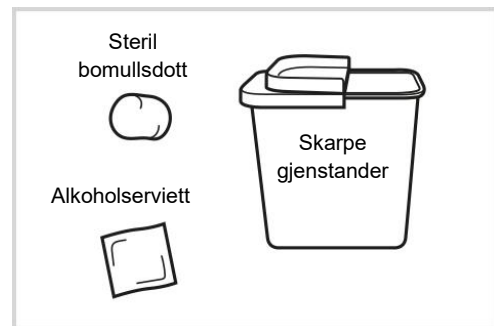


Etter bruk



Trinn 1 Forberede injeksjonen

- Finn en ren, jevn overflate, som f.eks. et bord eller en benk, som er godt opplyst.
- Finn fram følgende utstyr (følger ikke med) (se **Figur A**):
 - en steril bomullsdott eller gaskompress
 - en alkoholserviett
 - en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **Trinn 9**)



Figur A

- Ta esken med OTULFI ferdigfylt penn ut av kjøleskapet.

Før du går i gang, sjekk esken for å forsikre deg om at det er riktig legemiddel og riktig dose. Du skal ha fått forskrevet en dose på enten 45 mg eller 90 mg av legen.

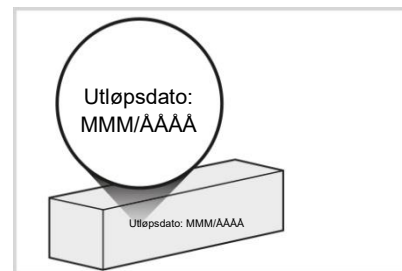
- Dersom dosen din er 45 mg, skal du ha én OTULFI ferdigfylt penn med 45 mg.
- Dersom dosen din er 90 mg, skal du ha enten én OTULFI ferdigfylt penn med 90 mg eller to OTULFI ferdigfylte penner med 45 mg.

Dersom du får to OTULFI ferdigfylte penner med 45 mg til en dose på 90 mg:

- Følg **Trinn 1 til og med Trinn 7** for begge injeksjonene.
- **Velg to forskjellige steder for disse injeksjonene** (f.eks. én injeksjon i høyre lår og den andre injeksjonen i venstre lår) og sett injeksjonene like etter hverandre.

- Sjekk esken for å forsikre deg om at det er legemidlet og dosen som er forskrevet.
- Sjekk utløpsdatoen på esken for å forsikre deg om at datoen ikke er passert (se **Figur B**).
- Sjekk esken for å se om den har noen synlig skade.

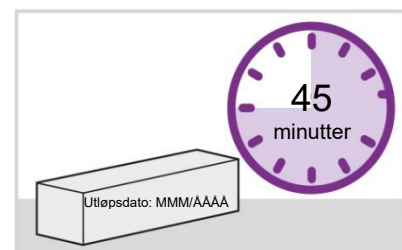
Ikke bruk OTULFI ferdigfylt penn hvis det ser ut som esken har vært åpnet.



Figur B

- La esken ligge på den valgte overflaten i 45 minutter før bruk, for å la legemidlet i OTULFI ferdigfylt penn oppnå romtemperatur (se **Figur C**).

Ikke varm opp OTULFI ferdigfylt penn på noen annen måte, slik som i mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.



Figur C

- Ta OTULFI ferdigfylt penn ut av esken.

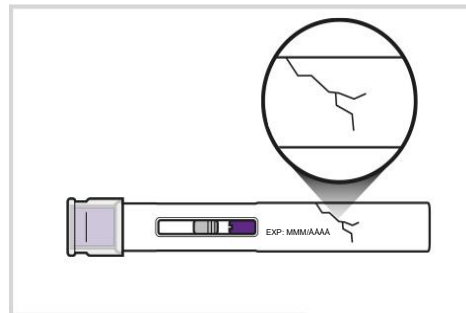
Ikke ta av den gjennomsiktige hetten på OTULFI ferdigfylt penn før du er klar til å injisere. Dette er for å unngå skade.

Trinn 2 Sjekk OTULFI ferdigfylt penn

- Sjekk OTULFI ferdigfylt penn for å forsikre deg om at den ikke er sprukket eller ødelagt (se **Figur D**).

Merk: Det er normalt at den lille indikatoren er delvis synlig i inspeksjonsvinduet.

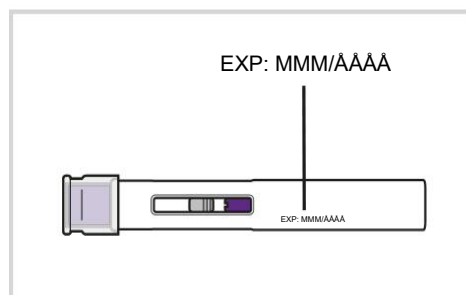
Ikke bruk OTULFI ferdigfylt penn hvis den har synlige tegn på skade eller den har falt ned.



Figur D

- Sjekk etiketten på OTULFI ferdigfylt penn for å forsikre deg om at:
 - Navnet på den ferdigfylte pennen er OTULFI
 - Dosen på OTULFI ferdigfylt penn er den du har fått forskrevet.
 - Utløpsdatoen (EXP) på den ferdigfylte pennen ikke er passert (se **Figur E**).

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom navnet på etiketten ikke er det som du har fått forskrevet eller utløpsdatoen på etiketten er passert

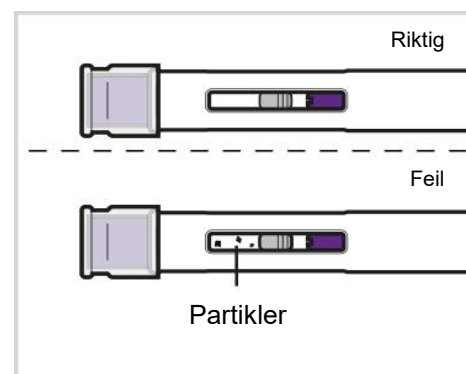


Figur E

- Se på legemidlet gjennom inspeksjonsvinduet. Forsikre deg om væsken er klar og fargeløs til svakt brun-gul og ikke inneholder partikler (se **Figur F**).

Merk: Luftbobler i legemidlet er normalt.

Ikke injiser OTULFI dersom legemidlet er frossent, er uklart, misfarget eller inneholder klumper eller partikler. Det kan hende det da ikke er trygt å bruke. Kontakt lege eller apotek for å få veiledning.



Figur F

Trinn 3 Vask hendene dine

- Vask hendene godt med såpe og vann, og tørk dem med et rent håndkle (se **Figur G**).



Figur G

Trinn 4 Velg injeksjonssted

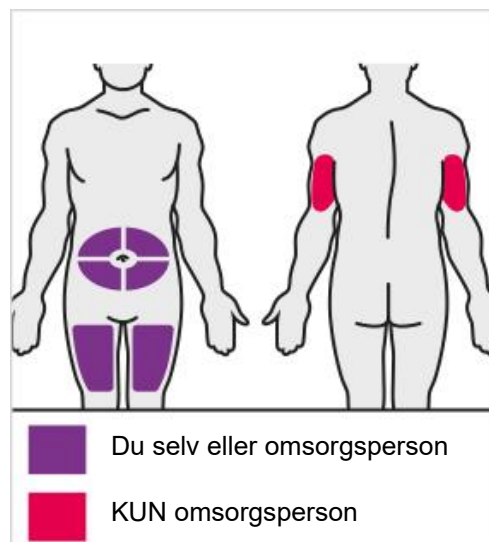
- Hvis du setter injeksjonen på deg selv, kan du bruke:
 - Forsiden av øvre del av låret.

- Magen (abdomen), bortsett fra området 5 cm rundt navlen.
- Dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen, kan yttersiden av overarmene også brukes (se **Figur H**).

Merk: Bytt til et nytt injeksjonssted (som f.eks. det andre beinet, den andre siden av magen) for hver injeksjon.

Ikke injiser i hud som er sår (øm), har blåmerker, er rød eller hard.

Ikke injiser gjennom klær.



Figur H

Trinn 5 Rengjør injeksjonsstedet

- Rengjør huden med en alkoholserviett på stedet der du vil sette injeksjonen (se **Figur I**). La huden tørke.

Ikke blås på eller berør stedet etter rengjøringen.



Figur I

Trinn 6 Sett injeksjonen

Når du er klar til å injisere, hold OTULFI ferdigfylt penn i den ene hånden slik at du kan se inspeksjonsvinduet tydelig. Bruk den andre hånden til å trekke den gjennomsiktige hetten rett av uten å vri (se **Figur J**).

Merk: Noen få dråper av legemidlet kan komme ut av kanylen, dette er normalt.

Merk: Bruk OTULFI ferdigfylt penn **innen 3 minutter** etter at den gjennomsiktige hetten er fjernet, for å hindre forurensning.

Aldri prøv å sette den gjennomsiktige hetten tilbake på OTULFI ferdigfylt penn, heller ikke etter at injeksjonen er avsluttet.

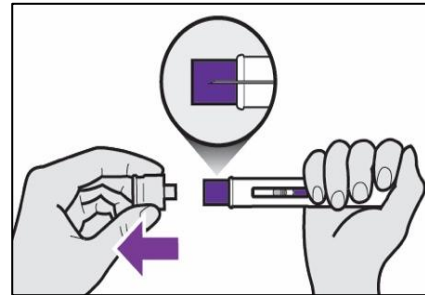
Ikke berør kanylebeskyttelsen (den lille delen på tuppen av OTULFI ferdigfylt penn), fordi dette kan føre til at du ved et uhell stikker deg på kanylen.

- **Kast den gjennomsiktige hetten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se Trinn 9).**

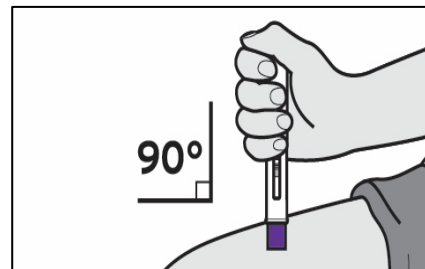
Les hele resten av instruksjonene i Trinn 6 før du starter å injisere, for å sikre at du injiserer hele dosen.

- Sett den lille kanylebeskyttelsen på OTULFI ferdigfylt penn mot huden i en 90 graders (rett) vinkel. Sørg for at du kan se inspeksjonsvinduet (se **Figur K**).

Merk: For å sikre at du injiserer under huden (inn i fettvevet) skal du ikke holde den OTULFI ferdigfylt penn i en annen vinkel enn beskrevet.



Figur J



Figur K

- Trykk og hold OTULFI ferdigfylt penn bestemt mot huden i én enkelt bevegelse til du hører et **første klikk**. Dette betyr at injeksjonen har startet (se **Figur L**).

- Se på inspeksjonsvinduet for å være sikker på at den lille indikatoren beveger seg under injeksjonen.

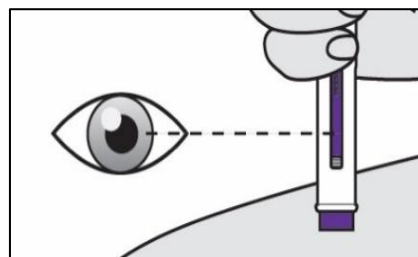
- Fortsett å trykke OTULFI ferdigfylt penn ned på injeksjonsstedet til du hører et **andre klikk**. Dette betyr at injeksjonen nesten er ferdig. Dette kan ta fra **5 til 20 sekunder** (se **Figur M**).

Ikke løft OTULFI ferdigfylt penn opp fra huden når du hører det andre klikket, fordi det kan hende at alt legemidlet ikke er injisert.

- Etter at du har hørt det andre klikket, fortsett å holde OTULFI ferdigfylt penn i ro og **tell sakte til 5** (se **Figur N**).



- Mens du holder OTULFI ferdigfylt penn i ro, kontroller inspeksjonsvinduet for å forsikre deg om at hele den lille indikatoren er synlig i vinduet, og ikke lenger beveger seg (se **Figur O**).



Figur O

Ikke prøv å gjenta injeksjonen med en ny OTULFI ferdigfylt penn hvis den lille indikatoren ikke har beveget seg helt ned i løpet av injeksjonen, eller du tror at du ikke har fått hele dosen. Kontakt lege eller apotek hvis dette er tilfelle.

Trinn 7 Fjern OTULFI ferdigfylt penn fra huden

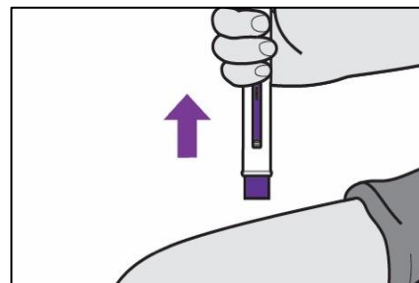
- Når injeksjonen er fullført, løft OTULFI ferdigfylt penn rett opp fra huden (se **Figur P**).

Merk: Den lille kanylebeskyttelsen vil skli ned og dekke kanylen.

Ikke sett den gjennomsiktige hetten tilbake på OTULFI ferdigfylt penn.

- Dersom du ser blod på injeksjonsstedet, press en gaskompress eller en bomullsdott mot huden til blødningen stopper (se **Figur Q**).

Ikke gni på injeksjonsstedet.



Figur P



Figur Q

- Kast den brukte OTULFI ferdigfylte pennen som beskrevet i **Trinn 9** og **Figur R**.

Trinn 8 **Dersom du trenger enda en injeksjon med 45 mg, slik at dosen blir 90 mg, gjenta Trinn 1 til 7**

Dersom du får to OTULFI ferdigfylte penner med 45 mg til en dose på 90 mg, skal den andre dosen injiseres like etter den første.

- Gjenta **Trinn 1 til og med Trinn 7** med den andre OTULFI ferdigfylte pennen.
- **Velg to forskjellige injeksjonssteder for disse injeksjonene** (f.eks. én injeksjon i høyre lår og den andre injeksjonen i venstre lår) og sett injeksjonene like etter hverandre.

Trinn 9 **Kast OTULFI ferdigfylt penn**

Den brukte OTULFI ferdigfylte pennen og den gjennomsiktige hetten legges i en i en avfallsbeholder som det ikke kan stikkes hull i, som en beholder for skarpe gjenstander, umiddelbart etter bruk (se **Figur R**).

Ikke sett den gjennomsiktige hetten tilbake på OTULFI ferdigfylt penn.

Ikke kast OTULFI ferdigfylt penn i husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall og beholderen for skarpe gjenstander bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Desinfeksjonsservietter og annet utstyr kan kastes som vanlig avfall.



Figur R

Oppbevar avfallsbeholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

OTULFI ferdigfylt penn og alle legemidler oppbevares utilgjengelig for barn.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Otulfi 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn ustekinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

Dette pakningsvedlegget er skrevet for personen som tar legemidlet. Les denne informasjonen nøye dersom du er en forelder eller omsorgsperson som skal gi Otulfi til et barn.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Otulfi er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Otulfi
3. Hvordan du bruker Otulfi
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Otulfi
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Otulfi er og hva det brukes mot

Hva Otulfi er

Otulfi inneholder virkestoffet ustekinumab, et monoklonalt antistoff. Monoklonale antistoffer er proteiner som gjenkjenner og binder seg til andre spesifikke proteiner i kroppen.

Otulfi tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressiver. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Otulfi brukes mot

Otulfi brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- plakkpsoriasis - hos voksne
- psoriasisartritt - hos voksne
- moderat til alvorlig Crohns sykdom - hos voksne

Plakkpsoriasis

Plakkpsoriasis er en hudsykdom som forårsaker betennelse i hud og negler. Otulfi demper betennelse og bedrer andre sykdomstegn.

Otulfi brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller hvor disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartritt vil du først bli gitt andre legemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Otulfi for å:

- redusere symptomene til sykdommen din.
- forbedre din fysiske funksjon.
- bremse leddskadene dine.

Crohns sykdom

Crohns sykdom er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Otulfi for å redusere symptomene av sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Otulfi

Bruk ikke Otulfi

- **dersom du er allergisk overfor ustekinumab** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- **hvis du har en aktiv infeksjon** som legen din anser som viktig.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg, ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Otulfi. Legen din vil undersøke helsen din før hver behandling. Forsikre deg om at du forteller legen om eventuelle sykdommer du har før hver behandling. Si også ifra til legen din hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Otulfi. Hvis legen din tror at du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du blir gitt medisin for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

Otulfi kan forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på visse sykdomstegn når du tar Otulfi. Se "Alvorlige bivirkninger" under pkt. 4 for en fullstendig liste over disse bivirkningene.

Fortell legen din før du bruker Otulfi:

- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon** overfor ustekinumab. Snakk med legen hvis du er usikker.
- **dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft** – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Otulfi hemmer deler av immunforsvaret. Dette kan øke risikoen for kreft.
- **dersom du har blitt behandlet for psoriasis med andre biologiske legemidler (et legemiddel med opphav i en biologisk kilde, som vanligvis gis ved injeksjon)** – kan risikoen for kreft øke.
- **dersom du har eller nylig har hatt en infeksjon.**
- **dersom du har noen nye sår eller sår i endring** i psoriasisområder eller på normal hud.
- **dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon mot Otulfi-injeksjon.** Se under 'Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger' under pkt. 4 for tegn på en allergisk reaksjon.
- **dersom du får en annen form for behandling av psoriasis og/eller psoriasisartritt** – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys). Disse behandlingene kan også hemme deler av immunsystemet. Bruk av disse behandlingene samtidig med Otulfi har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om Otulfi kan påvirke dette.

- **dersom du er 65 år eller eldre** – det kan være mer sannsynlig at du får infeksjoner.

Hvis du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg ta kontakt med lege eller apotek før du tar Otulfi.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, utstående, flassende utslett, noen ganger med en mørkere kant, på hudområder som utsettes for sol eller om du har samtidige leddsmarter.

Hjerteinfarkt og slag

Hjerteinfarkt og slag er sett i en studie med pasienter med psoriasis behandlet med ustekinumab. Legen din vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystmerter, svakhet eller en unormal fornemmelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsførstyrrelser.

Barn og ungdom

Otulfi anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom med psoriasis som veier mindre enn 60 kg. Otulfi anbefales ikke til bruk hos barn under 6 år med psoriasis, barn med Crohns sykdom som veier mindre enn 40 kg eller til bruk hos barn under 18 år med psoriasisartritt siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Otulfi

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig har fått eller skal ha en vaksinasjon. Noen vaksintyper (levende vaksiner) bør ikke gis under behandling med Otulfi.
- dersom du fikk Otulfi mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Otulfi før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose). Levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte skader hos barn utsatt for ustekinumab i livmoren. Imidlertid er det begrenset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor å foretrekke å unngå bruk av Otulfi under graviditet.
- Hvis du er kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Otulfi og i minst 15 uker etter den siste behandlingen med Otulfi.
- Ustekinumab kan gå gjennom morsmelk til det ufødte barnet. Dersom du fikk Otulfi under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Otulfi under graviditeten er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksine (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Otulfi under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det.
- Ustekinumab kan gå over i morsmelk i svært små mengder. Snakk med lege hvis du ammer eller planlegger å amme. Du og legen din må avgjøre om du bør amme eller bruke Otulfi. Ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

Otulfi har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Otulfi inneholder polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,04 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn på 1 ml. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med lege hvis du har noen kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Otulfi

Otulfi er tiltenkt for bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring med behandling av tilstander hvor Otulfi er indisert.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Spør lege om når du skal ta injeksjoner og når du bør ha oppfølgingsavtaler.

Hvor mye Otulfi skal gis

Legen vil avgjøre hvor mye Otulfi du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Den anbefalte startdosen er 45 mg Otulfi. Pasienter som veier mer enn 100 kilogram (kg) kan starte med en dose på 90 mg istedenfor 45 mg.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Barn og ungdom som er 6 år eller eldre og som veier 60 kg eller mer

Psoriasis

- Legen finner den riktige dosen for deg, inkludert mengden (volumet) av Otulfi som skal injiseres for å få riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av din kroppsvekt på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Dersom du veier mindre enn 60 kg finnes det andre former av Otulfi til barn med kroppsvekt under 60 kg. Andre legemidler med ustekinumab bør derfor brukes.
- Dersom du veier 60 kg til 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Otulfi.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Otulfi.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker etterpå, deretter hver 12. uke.

Barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Otulfi bli gitt av legen din gjennom et drypp i blodåren i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Otulfi etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Otulfi gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Otulfi

- Otulfi gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Otulfi for deg.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Otulfi selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Otulfi.
- Se "Bruksanvisning" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Otulfi skal injiseres.

Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

Dersom du tar for mye av Otulfi

Hvis du har fått i deg for mye Otulfi kontakt lege eller apotek med en gang. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Otulfi

Hvis du glemmer en dose, kontakt lege eller apotek. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Otulfi

Det er ikke farlig å slutte å bruke Otulfi. Hvis du stopper, kan symptomene komme tilbake. Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan likevel oppleve alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din eller få akutt medisinsk hjelp umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer.

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos mennesker som tar ustekinumab (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer). Symptomer inkluderer:
- vansker med å puste eller svelge
- lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
- hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (dette kan ramme opptil 1 av 100 personer).

I sjeldne tilfeller er allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse rapportert hos pasienter som har fått ustekinumab. Informer legen din umiddelbart hvis du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du har en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen din bestemme at du ikke bør bruke Otulfi igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Informer legen din umiddelbart hvis du opplever noen av følgende symptomer.

- Infeksjoner i nesen eller halsen og forkjølelse er vanlig (kan ramme opptil 1 av 10 personer).
- Infeksjoner i luftveiene er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Betennelse i underhudsvev (cellulitt) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).
- Helvetesild (herpes zoster, en type smertefullt utslett med blemmer) er mindre vanlig (kan ramme opptil 1 av 100 personer).

Otulfi kan gjøre deg mindre i stand til å bekjempe infeksjoner. Noen infeksjoner kan bli alvorlige og kan omfatte infeksjoner forårsaket av virus, sopp, bakterier (inkludert tuberkulose) eller parasitter, inkludert infeksjoner som hovedsakelig oppstår hos personer med svekket immunsystem (opportunistiske infeksjoner). Opportunistiske infeksjoner i hjernen (encefalitt, meningitt), lunger og øyne er rapportert hos pasienter som har fått behandling med ustekinumab.

Vær oppmerksom på infeksjonstegn når du bruker Otulfi. Dette inkluderer:

- feber, influensalignende symptomer, nattesvette, vekttap
- følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke vil gå bort

- varm, rød og smertefull hud, eller et smertefullt hudutslett med blemmer
- brennende følelse ved vannlating
- diaré
- synsforstyrrelser eller synstap
- hodepine, stiv nakke, lysfølsomhet, kvalme eller forvirring

Informér legen din umiddelbart hvis du merker noen av disse symptomene på infeksjon. Dette kan være symptomer på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner eller helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informér legen din hvis du har noen form for infeksjon som ikke går bort eller fortsetter å komme tilbake. Legen din kan bestemme at du ikke bør bruke Otulfi før infeksjonen går bort. Fortell legen din også dersom du har noen åpne kutt eller sår da disse kan bli infiserte.

Hudavskalling – økt rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen kan være symptomer på erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt, som er alvorlige hudlidelser. Informér legen din umiddelbart hvis du opplever noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 personer):

- diaré
- kvalme
- oppkast
- kronisk trøtthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmerter
- sår hals
- rødhet og smerter ved injeksjonsstedet
- bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 100 personer):

- tanninfeksjoner
- soppinfeksjon i skjeden
- depresjon
- tett eller delvis tett nese
- blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe ved injeksjonsstedet
- svakhetsfølelse
- hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er midlertidig
- en endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- hudavskalling
- kviser (akne)

Sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 1 000 personer):

- Rødhet og hudavskalling på et større område av kroppen, som kan gi kløe eller smerter (eksfoliativ dermatitt). Tilsvarende symptomer oppstår av og til som en naturlig endring i psoriasis symptomene (erythroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmerter (vaskulitt).

Svært sjeldne bivirkninger (kan ramme opptil 1 av 10 000 personer):

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid).

- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, utstående, flassende utslett på hudområder som utsettes for sol, eventuelt med samtidige leddsmerter).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Otulfi

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Ved behov kan en ferdigfylt penn med Otulfi også oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 30 dager. Pennen skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Noter datoen da den ferdigfylte pennen tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Når som helst før slutten av denne perioden kan preparatet legges tilbake i kjøleskapet én gang og oppbevares der til utløpsdatoen. Kast den ferdigfylte pennen dersom den ikke brukes innen 30 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte pennen med Otulfi. Langvarig kraftig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se avsnitt 6 ‘Hvordan Otulfi ser ut og innhold i pakningen’).
- Hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (at det utilsiktet har frosset eller blitt oppvarmet).
- Hvis legemidlet er ristet kraftig.

Otulfi er til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i pennen skal kastes. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Otulfi

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, polysorbat 80 (E 433), sukrose, vann til injeksjonsvæsker og saltsyre (for å justere pH).

Hvordan Otulfi ser ut og innholdet i pakningen

Otulfi er en klar, fargeløs til svakt brun-gul injeksjonsvæske. Det leveres som en eske med en enkeltdose i en 1 ml ferdigfylt penn. Hver penn inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Tyskland

Tilvirker

Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Østerrike

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

OTULFI

(ustekinumab)

90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du injiserer OTULFI ved bruk av den ferdigfylte pennen med 90 mg/1 ml til engangsbruk (OTULFI ferdigfylt penn)

Les og følg bruksanvisningen som følger med din OTULFI ferdigfylte penn før du begynner å bruke den og hver gang du henter ut en ny pakning. Den kan inneholde ny informasjon. Denne informasjonen erstatter ikke det å snakke med legen eller apoteket om din medisinske tilstand eller behandling.

Kontakt lege eller apotek dersom du har spørsmål om bruk av OTULFI ferdigfylt penn.

Viktig informasjon du må kjenne til før du injiserer OTULFI

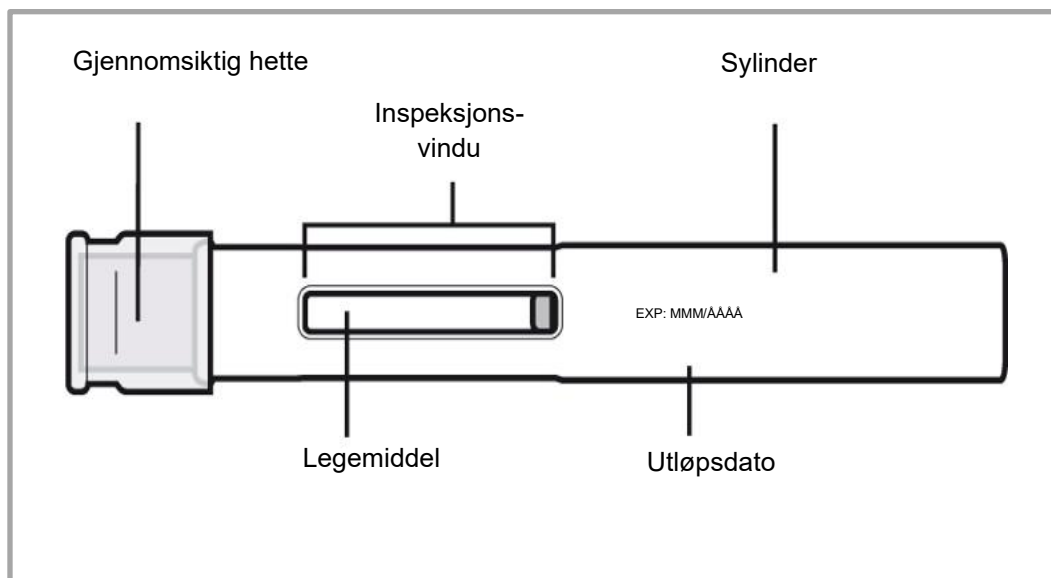
- Les pakningsvedlegget som følger med OTULFI ferdigfylt penn. Her er det viktig informasjon du må kjenne til før du bruker den.
- **Kun til subkutan bruk** (injiseres like under huden).
- Dersom legen har bestemt at du eller en omsorgsperson kan gi deg en OTULFI-injeksjon hjemme, skal du få opplæring i hvordan OTULFI tilberedes og injiseres på riktig måte. **Ikke** prøv å injisere OTULFI selv før legen eller sykepleieren har vist deg hvordan du skal injisere på riktig måte.
- Barn i alderen 12 år og oppover med psoriasis, som veier 60 kg eller mer og barn i alderen 12 år og oppover med Crohns sykdom, som veier 40 kg eller mer, kan bruke OTULFI ferdigfylt penn under tilsyn av en forelder eller omsorgsperson.
- **Ikke** bruk OTULFI ferdigfylt penn om igjen. OTULFI ferdigfylt penn gir kun én enkeltdose (er til engangsbruk)
- **Ikke** del OTULFI ferdigfylt penn med andre. Du kan overføre en infeksjon til den andre personen, eller du kan få en infeksjon fra dem.
- **Ikke** fjern den gjennomsiktige hetten fra OTULFI ferdigfylt penn før du er klar til å injisere OTULFI.
- **Ikke** bruk OTULFI ferdigfylt penn dersom den er skadet eller har falt ned.
- **Aldri** prøv å ta fra hverandre OTULFI ferdigfylt penn.

Oppbevaring av OTULFI ferdigfylte penner

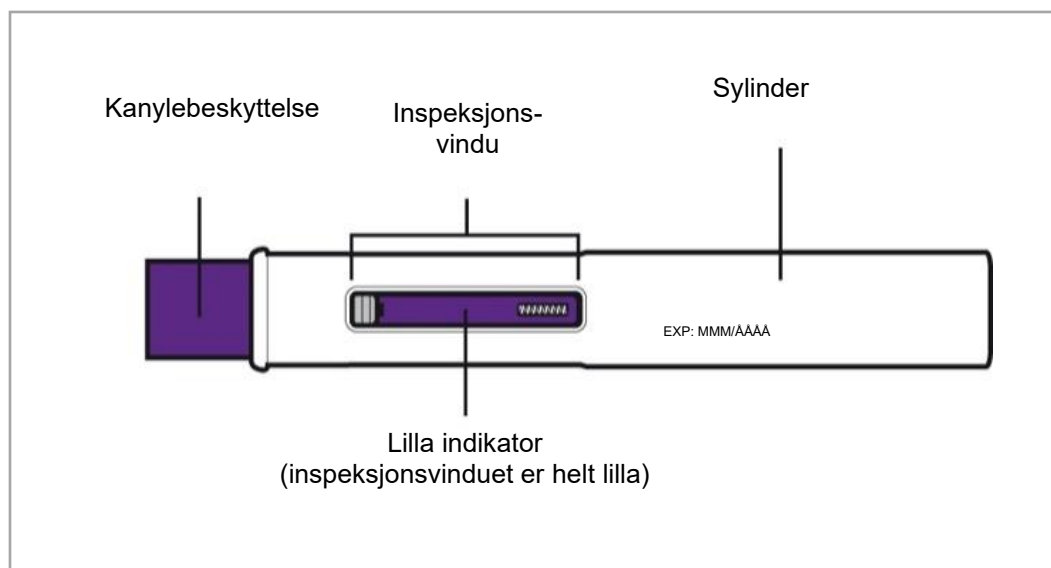
- Oppbevar OTULFI ferdigfylte penner i kjøleskap ved 2 °C – 8 °C.
- Oppbevar ubrukte OTULFI ferdigfylte penner i originalesken for å beskytte mot lys.
- OTULFI ferdigfylt penn **skal ikke** fryses. OTULFI ferdigfylt penn **skal ikke** brukes hvis den har vært frosset.
- **Ikke** utsett OTULFI ferdigfylt penn for høy temperatur eller direkte sollys.
- **Ikke** rist OTULFI ferdigfylt penn.
 - Langvarig kraftig risting kan skade legemidlet.
 - **Ikke** bruk OTULFI ferdigfylt penn hvis den har vært ristet.
- OTULFI ferdigfylt penn kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i originalesken i opptil 30 dager.
 - **Ikke bruk** OTULFI ferdigfylt penn dersom den har vært oppbevart utenfor kjøleskap i mer enn 30 dager.
 - Når som helst før slutten av denne perioden kan OTULFI ferdigfylt penn legges tilbake i kjøleskapet én gang og oppbevares der til utløpsdatoen. Kast den ferdigfylte pennen dersom den ikke brukes innen den maksimale perioden for oppbevaring i romtemperatur på 30 dager, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Dersom du skal på flyreise, oppbevar alltid OTULFI ferdigfylt penn i håndbagasjen, fordi bagasjerommet på flyet kan være svært kaldt og OTULFI bli frosset.

OTULFI ferdigfylt penn

Før bruk

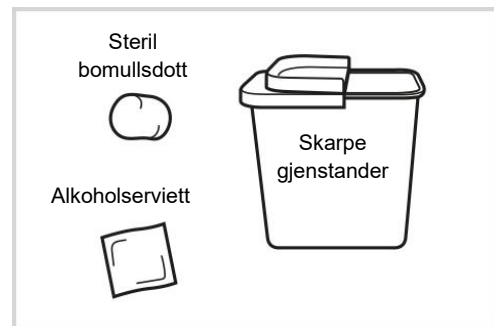


Etter bruk



Trinn 1 Forberede injeksjonen

- Finn en ren, jevn overflate, som f.eks. et bord eller en benk, som er godt opplyst.
- Finn fram følgende utstyr (følger ikke med) (se **Figur A**):
 - en steril bomulldott eller gaskompress
 - en alkoholserviett
 - en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **Trinn 8**)

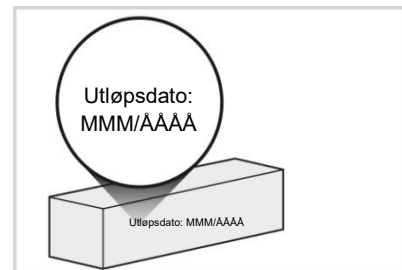


Figur A

- Ta esken med OTULFI ferdigfylt penn ut av kjøleskapet.

- Sjekk esken for å forsikre deg om at det er legemidlet og dosen som er forskrevet.
- Sjekk utløpsdatoen på esken for å forsikre deg om at datoen ikke er passert (se **Figur B**).
- Sjekk esken for å se om den har noen synlig skade.

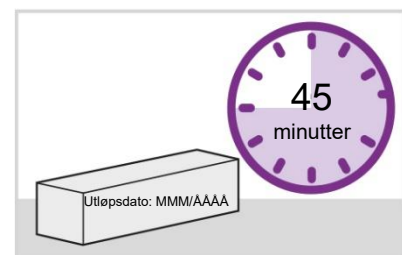
Ikke bruk OTULFI ferdigfylt penn hvis det ser ut som esken har vært åpnet.



Figur B

- La esken ligge på den valgte overflaten i 45 minutter før bruk, for å la legemidlet i OTULFI ferdigfylt penn oppnå romtemperatur (se **Figur C**).

Ikke varm opp OTULFI ferdigfylt penn på noen annen måte, slik som i mikrobølgeovn, varmt vann eller direkte sollys.



Figur C

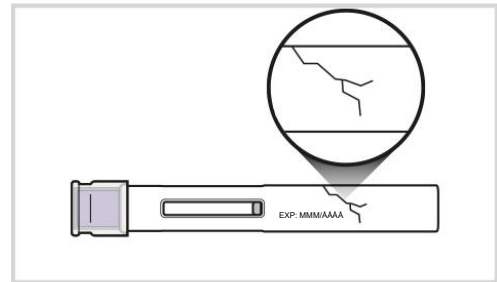
- Ta OTULFI ferdigfylt penn ut av esken.

Ikke ta av den gjennomsiktige hetten på OTULFI ferdigfylt penn før du er klar til å injisere. Dette er for å unngå skade.

Trinn 2 Sjekk OTULFI ferdigfylt penn

- Sjekk OTULFI ferdigfylt penn for å forsikre deg om at den ikke er sprukket eller ødelagt (se **Figur D**).

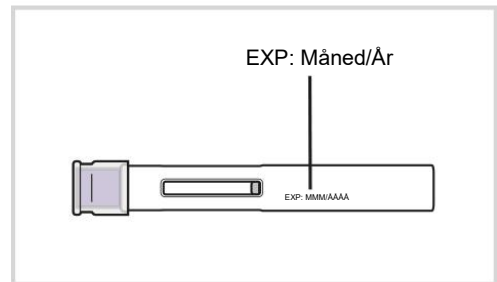
Ikke bruk OTULFI ferdigfylt penn hvis den har synlige tegn på skade eller den har falt ned.



Figur D

- Sjekk etiketten på OTULFI ferdigfylt penn for å forsikre deg om at:
 - Navnet på den ferdigfylte pennen er OTULFI
 - Dosen på OTULFI ferdigfylt penn er den du har fått forskrevet.
 - Utløpsdatoen (EXP) på den ferdigfylte pennen ikke er passert (se **Figur E**).

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom navnet på etiketten ikke er det som du har fått forskrevet eller utløpsdatoen på etiketten er passert

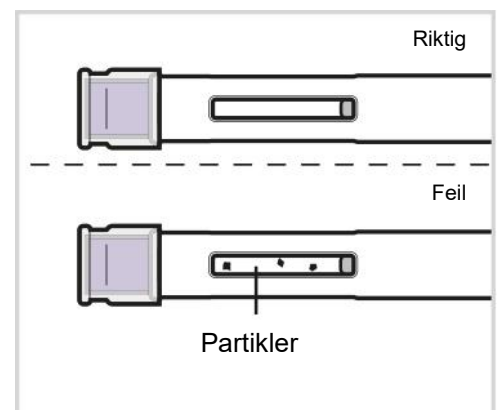


Figur E

- Se på legemidlet gjennom inspeksjonsvinduet. Forsikre deg om væsken er klar og fargeløs til svakt brun-gul og ikke inneholder partikler (se **Figur F**).

Merk: Luftbobler i legemidlet er normalt.

Ikke injiser OTULFI dersom legemidlet er frossent, er uklart, misfarget eller inneholder klumper eller partikler. Det kan hende det da ikke er trygt å bruke. Kontakt lege eller apotek for å få veiledning.



Figur F

Trinn 3 Vask hendene dine

- Vask hendene godt med såpe og vann, og tørk dem med et rent håndkle (se **Figur G**).



Figur G

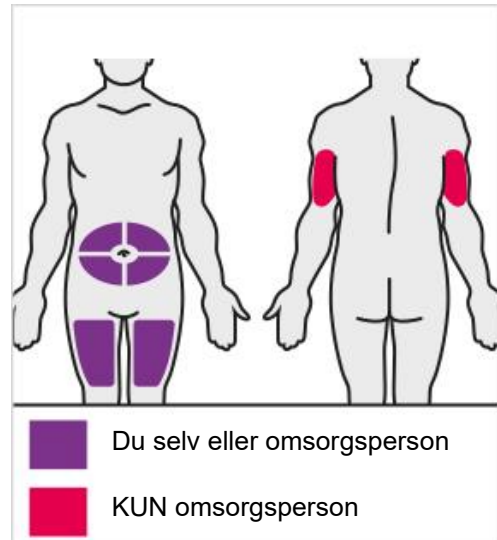
Trinn 4 Velg injeksjonssted

- Hvis du setter injeksjonen på deg selv, kan du bruke:
 - Forsiden av øvre del av låret.
 - Magen (abdomen), bortsett fra området 5 cm rundt navlen.
 - Dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen, kan yttersiden av overarmene også brukes (se **Figur H**).

Merk: Bytt til et nytt injeksjonssted (som f.eks. det andre beinet, den andre siden av magen) for hver injeksjon.

Ikke injiser i hud som er sår (øm), har blåmerker, er rød eller hard.

Ikke injiser gjennom klær.



Figur H

Trinn 5 Rengjør injeksjonsstedet

- Rengjør huden med en alkoholserviett på stedet der du vil sette injeksjonen (se **Figur I**). La huden tørke.

Ikke blås på eller berør stedet etter rengjøringen.



Figur I

Trinn 6 Sett injeksjonen

Når du er klar til å injisere, hold OTULFI ferdigfylt penn i den ene hånden slik at du kan se inspeksjonsvinduet tydelig. Bruk den andre hånden til å trekke den gjennomsiktige hetten rett av uten å vri (se **Figur J**).

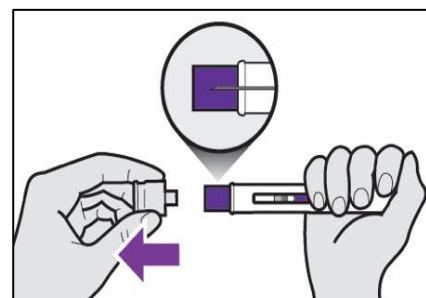
Merk: Noen få dråper av legemidlet kan komme ut av kanylen, dette er normalt.

Merk: Bruk OTULFI ferdigfylt penn **innen 3 minutter** etter at den gjennomsiktige hetten er fjernet, for å hindre forurensning.

Aldri prøv å sette den gjennomsiktige hetten tilbake på OTULFI ferdigfylt penn, heller ikke etter at injeksjonen er avsluttet.

Ikke berør kanylebeskyttelsen (den lille delen på tuppen av OTULFI ferdigfylt penn), fordi dette kan føre til at du ved et uhell stikker deg på kanylen.

- Kast den gjennomsiktige hetten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **Trinn 8**).

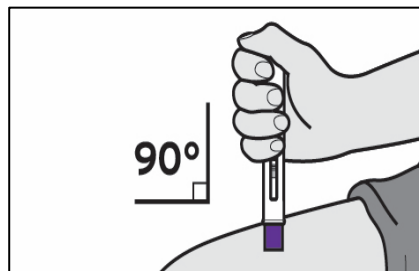


Figur J

Les hele resten av instruksjonene i Trinn 6 før du starter å injisere, for å sikre at du injiserer hele dosen.

- Sett den lille kanylebeskyttelsen på OTULFI ferdigfylt penn mot huden i en 90 graders (rett) vinkel. Sørg for at du kan se inspeksjonsvinduet (se **Figur K**).

Merk: For å sikre at du injiserer under huden (inn i fettvevet) skal du ikke holde den OTULFI ferdigfylt penn i en annen vinkel enn beskrevet.



Figur K

- Trykk og hold OTULFI ferdigfylt penn bestemt mot huden i én enkelt bevegelse til du hører et **første klikk**. Dette betyr at injeksjonen har startet (se **Figur L**).
- Se på inspeksjonsvinduet for å være sikker på at den lille indikatoren beveger seg under injeksjonen.



Figur L

- Fortsett å trykke OTULFI ferdigfylt penn ned på injeksjonsstedet til du hører et **andre klikk**. Dette betyr at injeksjonen nesten er ferdig. Dette kan ta fra **5 til 30 sekunder** (se **Figur M**).

Ikke løft OTULFI ferdigfylt penn opp fra huden når du hører det andre klikket, fordi det kan hende at alt legemidlet ikke er injisert.



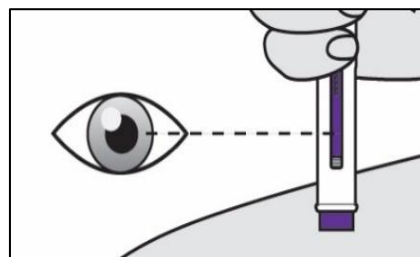
Figur M

- Etter at du har hørt det andre klikket, fortsett å holde OTULFI ferdigfylt penn i ro og **tell sakte til 5** (se **Figur N**).



Figur N

- Mens du holder OTULFI ferdigfylt penn i ro, kontroller inspeksjonsvinduet for å forsikre deg om at hele den lille indikatoren er synlig i vinduet, og ikke lenger beveger seg (se **Figur O**).



Figur O

Ikke prøv å gjenta injeksjonen med en ny OTULFI ferdigfylt penn hvis den lille indikatoren ikke har beveget seg helt ned i løpet av injeksjonen, eller du tror at du ikke har fått hele dosen. Kontakt lege eller apotek hvis dette er tilfelle.

Trinn 7 Fjern OTULFI ferdigfylt penn fra huden

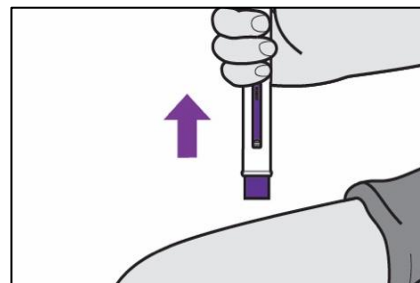
- Når injeksjonen er fullført, løft OTULFI ferdigfylt penn rett opp fra huden (se **Figur P**).

Merk: Den lille kanylebeskyttelsen vil skli ned og dekke kanylen.

Ikke sett den gjennomsiktige hetten tilbake på OTULFI ferdigfylt penn.

- Dersom du ser blod på injeksjonsstedet, press en gaskompress eller en bomullsdott mot huden til blødningen stopper (se **Figur Q**).

Ikke gni på injeksjonsstedet.



Figur P



Figur Q

- Kast den brukte OTULFI ferdigfylte pennen som beskrevet i **Trinn 8** og **Figur R**.

Trinn 8 **Kast OTULFI ferdigfylt penn**

Den brukte OTULFI-pennen og den gjennomsiktige hetten legges i en i en avfallsbeholder som det ikke kan stikkes hull i, som en beholder for skarpe gjenstander, umiddelbart etter bruk (se **Figur R**).

Ikke sett den gjennomsiktige hetten tilbake på OTULFI ferdigfylt penn.

Ikke kast OTULFI ferdigfylt penn i husholdningsavfallet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall og beholderen for skarpe gjenstander bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Desinfeksjonsservietter og annet utstyr kan kastes som vanlig avfall.



Figur R

Oppbevar avfallsbeholderen for skarpe gjenstander utilgjengelig for barn.

OTULFI ferdigfylt penn og alle legemidler oppbevares utilgjengelig for barn.