

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

Qoyvolma 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 ovarial cellulinje fra kinesisk hamster (CHO).

Hjelpestoffer med kjent effekt

26 ml oppløsning inneholder 10,37 mg polysorbat 80 (E433), som tilsvarer 0,40 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar til litt ugjennomsiktig, fargeløs til blekt gul og formulert ved pH 5,7 $\pm$ 0,2. Oppløsningens osmolalitet er 230 - 270 mmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Crohns sykdom hos voksne

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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.

Ulcerøs kolitt

Qoyvolma er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Qoyvolma konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal brukes under veiledning og oppfølging av

leger som har erfaring med diagnostisering og behandling av Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Qoyvolma konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal kun brukes til den intravenøse induksjonsdosen.

Dosering Voksne

Crohns sykdom og ulcerøs kolitt

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

Tabell 1 Innledende intravenøs dosering med Qoyvolma

Pasientens kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose ^a	Antall 130 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtale for 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)

Qoyvolma-behandling skal innledes med en intravenøs enkeltdose basert på kroppsvekt. Infusjonsoppløsningen skal lages av det antall hetteglass med Qoyvolma 130 mg som er spesifisert i tabell 2 (se pkt. 6.6 for tilberedning).

Tabell 2 Innledende intravenøs dosering med Qoyvolma

Pasientens kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose ^a	Antall 130 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 eller ulcerøs kolitt hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Qoyvolma 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 Qoyvolma hos pasienter med kronisk infeksjon eller stadig tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.3).

Før igangsetting av behandling med Qoyvolma bør det vurderes om pasientene har tuberkulose. Qoyvolma må ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent tuberkulose bør igangsettes før administrering av Qoyvolma. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før igangsetting av Qoyvolma hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får Qoyvolma 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 Qoyvolma bør ikke tas før infeksjonen er kurert.

Maligniteter

Immunosuppressive 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (som Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 og ulcerøs kolitt 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 Qoyvolma 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. Qoyvolma 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 soleksponerte 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

Qoyvolma inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Qoyvolma 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

Qoyvolma inneholder 10,37 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenheter. Dette tilsvarer 0,40 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Qoyvolma.

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 ulcerøs kolitt, eller tidligere eksponering for anti-TNF α -midler hos pasienter med psoriasisartritt eller Crohns sykdom eller tidligere eksponering for biologiske legemidler (dvs. anti-TNF α -midler og/eller vedolizumab) hos pasienter med ulcerøs kolitt.

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 Qoyvolma 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 Qoyvolma-behandling av kvinnen tatt i betraktning fordelene ved å amme barnet og fordelene ved Qoyvolma-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.

Qoyvolma 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 utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Liste over bivirkninger

Organklasser	Frekvens: Bivirkning
Infeksjoner 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

Organklasser	Frekvens: Bivirkning
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Svimmelhet, hodepine Mindre vanlige: Facialispase
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 ustekinumabeksposering 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 race). 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).

Pediatrik populasjon

Pediatrike pasienter fra 6 års alder med plakkpsoriasis

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i to fase 3-studier av pediatrike 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.

Pediatrike 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 pediatrike 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

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

Qoyvolma 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 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, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt 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.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt medførte behandling med ustekinumab en reduksjon i inflammatoriske markører, inkludert CRP og fekalt kalprotektin, i induksjonsfasen, som vedvarte gjennom vedlikeholdsfasen og studieforlengelsen frem til uke 200.

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 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 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 Qoyvolma injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtale for 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	90 mg ustekinumab hver 12. uke
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	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 ≥ 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.

Ulcerøs kolitt

Sikkerheten og effekten av ustekinumab ble undersøkt i to randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-skår 6 til 12, delskår for endoskopi ≥ 2). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av én studie med intravenøs induksjon (kalt UNIFI-I) med behandling i opptil 16 uker, etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (kalt UNIFI-M), som representerte minst 52 ukers behandling.

Effektresultater presentert for UNIFI-I og UNIFI-M er basert på sentral undersøkelse av endoskopier.

UNIFI-I inkluderte 961 pasienter. Det primære endepunktet for induksjonsstudien var andel forsøkspersoner i klinisk remisjon i uke 8. Pasienter ble randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av enten 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.

Samtidige doser av orale kortikosteroider, immunmodulerende midler og aminosalisylater var tillatt, og 90 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. Inkluderte pasienter skulle ikke ha hatt effekt av konvensjonell behandling (kortikosteroider, immunmodulerende midler) eller minst ett biologisk legemiddel (en TNF α -antagonist og/eller vedolizumab). 49 % av pasientene hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi (hvorav 94 % var behandlingsnaive for biologisk legemiddelterapi), men ikke av konvensjonell behandling. 51 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt et biologisk legemiddel. Omtrent 50 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling (hvorav 48 % var tidligere ikke-respondere), og 17 % hadde ikke hatt effekt av minst 1 anti-TNF α -behandling og vedolizumab.

I UNIFI-I hadde en signifikant større andel pasienter klinisk remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo i uke 8 (tabell 6). Så tidlig som i uke 2, det første planlagte studiebesøket, og ved hvert påfølgende besøk, hadde en større andel pasienter behandlet med ustekinumab ingen rektalblødning eller oppnådd normal avføringsfrekvens sammenlignet med

placebopasienter. Signifikante forskjeller i partiell Mayo-skår og symptomatisk remisjon ble observert mellom ustekinumab og placebo så tidlig som i uke 2.

Effekten var større i gruppen med vektbasert dose (6 mg/kg) sammenlignet med 130 mg dosegruppe, for utvalgte endepunkter, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 6: Sammendrag av viktigste effektresultater i UNIFI-I (uke 8)

	Placebo N = 319	Anbefalt dose av ustekinumab[£] N = 322
Klinisk remisjon*	5 %	16 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinisk respons[§]	31 %	62 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Mukosatilheling[†]	14 %	27 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatisk remisjon[‡]	23 %	45 % ^b
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling[‡]	8 %	21 % ^b

[£] Infusjonsdose av ustekinumab ved bruk av vektbasert doseringsregime spesifisert i *Tabell 1*.

* Klinisk remisjon er definert som Mayo-skår ≤ 2 poeng, uten individuelle delskår > 1 .

§ Klinisk respons er definert som reduksjon fra baseline i Mayo-skår ≥ 30 % og ≥ 3 poeng, med enten en reduksjon fra baseline i delskår for rektalblødning ≥ 1 eller delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

¥ En TNF α -antagonist og/eller vedolizumab.

† Mukosatilheling er definert som Mayo delskår for endoskopi på 0 eller 1.

‡ Symptomatisk remisjon er definert som Mayo delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og delskår for rektalblødning på 0.

‡ Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling er definert som delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1, delskår for rektalblødning på 0 og delskår for endoskopi på 0 eller 1.

^a $p < 0,001$

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

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

UNIFI-M evaluerte 523 pasienter som oppnådde klinisk respons med en intravenøs enkeltdose av ustekinumab i UNIFI-I. 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 Qoyvolma injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtale for ferdigfylt penn).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 7).

Tabell 7: Sammendrag av viktigste effektresultater i UNIFI-M (uke 44; 52 uker etter oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab hver 8 uke N = 176	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 172
Klinisk remisjon**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Opprettholdt klinisk respons til og med uke 44 [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Mukosatilheling [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Opprettholdt klinisk remisjon til og med uke 44 [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Kortikosteroidfri klinisk remisjon [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Vedvarende remisjon [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatisk remisjon [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Etter respons på intravenøs ustekinumab.

** Klinisk remisjon er definert som Mayo-skår ≤ 2 poeng, uten individuelle delskår > 1 .

§ Klinisk respons er definert som reduksjon fra baseline i Mayo-skår ≥ 30 % og ≥ 3 poeng, med enten en reduksjon fra baseline i delskår for rektalblødning ≥ 1 eller delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

¥ En TNF α -antagonist og/eller vedolizumab.

† Mukosatilheling er definert som Mayo delskår for endoskopi på 0 eller 1.

£ Opprettholdt klinisk remisjon til og med uke 44 er definert som pasienter i klinisk remisjon til og med uke 44, blant pasienter i klinisk remisjon ved baseline for vedlikeholdsregime.

€ Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som pasienter i klinisk remisjon som ikke får kortikosteroider i uke 44.

‡ Vedvarende remisjon er definert som partiell Mayo-remisjon ≥ 80 % ved alle besøk før uke 44 og partiell Mayo-remisjon ved siste besøk (uke 44).

‡ Symptomatisk remisjon er definert som Mayo delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og delskår for rektalblødning på 0.

‡ Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling er definert som delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1, delskår for rektalblødning på 0 og delskår for endoskopi på 0 eller 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominelt signifikant ($p < 0,001$)

^d Nominelt signifikant ($p < 0,05$)

^e Ikke statistisk signifikant

Den positive effekten av ustekinumab på klinisk respons, mukosatilheling og klinisk remisjon ble observert under induksjon og vedlikehold både hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling, og hos de som ikke hadde hatt effekt av minst én tidligere TNF α -antagonistbehandling, inkludert pasienter med en primær ikke-respons på TNF α -antagonistbehandling. En positiv effekt ble også observert ved induksjon hos pasienter som

ikke hadde hatt effekt av minst én tidligere TNF α -antagonistbehandling og vedolizumab, men antall pasienter i denne undergruppen var for lav til å trekke endelige konklusjoner vedrørende en positiv effekt i denne gruppen ved vedlikeholdsbehandling.

Uke 16-respondere på induksjon med ustekinumab

Pasienter behandlet med ustekinumab som ikke hadde respons i uke 8 i UNIFI-I fikk en subkutan enkeltdose på 90 mg ustekinumab i uke 8 (36 % av pasientene). Av disse pasienter oppnådde 9 % av pasientene som innledningsvis ble randomisert til den anbefalte induksjonsdosen, klinisk remisjon og 58 % oppnådde klinisk respons i uke 16.

Pasienter som ikke hadde klinisk respons på induksjon med ustekinumab i uke 8 i UNIFI-I studien, men hadde respons i uke 16 (157 pasienter), gikk over i den ikke-randomiserte delen av UNIFI-M og fortsatte å få vedlikeholdsdosering hver 8. uke. Blant disse pasientene opprettholdt de fleste (62 %) respons og 30 % oppnådde remisjon i uke 44.

Studieforlengelse

I UNIFI kunne pasienter som fullførte studien ut til uke 44, fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 400 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uke i studieforlengelsen ble symptomatisk remisjon generelt opprettholdt frem til uke 200 hos pasienter som hadde feilet på konvensjonell behandling (men ikke feilet på biologisk behandling), og de som hadde feilet på biologisk behandling, inkludert de som hadde feilet på både anti-TNF og vedolizumab. Blant pasienter som fikk 4 års ustekinumab-behandling og ble undersøkt ved bruk av full Mayo-skår i vedlikeholdsuke 200, opprettholdt henholdsvis 74,2 % (69/93) og 68,3 % (41/60) mukosatilheling og klinisk remisjon.

Sikkerhetsanalysen som inkluderte 457 pasienter (1 289,9 personår) fulgt i opptil 220 uker viste en sikkerhetsprofil mellom uke 44 og 220 som var sammenlignbar med den observert opptil uke 44.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i denne studieforlengelsen ved opptil 4 års behandling hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Endoskopisk normalisering

Endoskopisk normalisering ble definert som Mayo delskår for endoskopi på 0, og ble observert så tidlig som i uke 8 i UNIFI-I. I uke 44 i UNIFI-M ble dette oppnådd hos henholdsvis 24 % og 29 % av pasientene behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uke, sammenlignet med 18 % av pasientene i placebogruppen.

Histologisk og histoendoskopisk mukosatilheling

Histologisk tilheling (definert som nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptdestruksjon og ingen erosjon, ulcerasjon eller granulatvev) ble undersøkt i uke 8 i UNIFI-I og uke 44 i UNIFI-M. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, hadde en signifikant høyere andel pasienter i gruppen med anbefalt dose oppnådd histologisk tilheling (36 %) sammenlignet med pasienter i placebogruppen (22 %). I uke 44 ble det observert opprettholdelse av denne effekten med signifikant flere pasienter med histologisk tilheling i gruppene med ustekinumab hver 12. uke (54 %) og hver 8. uke (59 %) sammenlignet med placebo (33 %).

Et kombinert endepunkt for histoendoskopisk mukosatilheling definert som forsøkspersoner med både mukosatilheling og histologisk tilheling, ble evaluert i uke 8 i UNIFI-I og uke 44 i UNIFI-M. Pasienter som fikk ustekinumab i anbefalt dose hadde signifikant forbedring i endepunktet for histoendoskopisk mukosatilheling i uke 8 i ustekinumabgruppen (18 %) sammenlignet med placebogruppen (9 %). I uke 44 ble det observert opprettholdelse av denne effekten med signifikant flere pasienter med histoendoskopisk mukosatilheling i gruppene med ustekinumab hver 12. uke (39 %) og hver 8. uke (46 %) sammenlignet med placebo (24 %).

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved spørreskjemaene IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), SF-36 og EQ-5D (EuroQoL-5D).

I uke 8 i UNIFI-I hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og klinisk relevant forbedring i IBDQ-totalskår, EQ-5D og EQ-5D VAS, samt SF-36 samlet skår for mental komponent og SF-36 samlet skår for fysisk komponent sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble opprettholdt hos ustekinumab-behandlede pasienter i UNIFI-M til og med uke 44. Forbedring i helserelatert livskvalitet målt som IBDQ og SF-36, ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen frem til uke 200.

Pasienter som fikk ustekinumab hadde signifikant mer forbedring i arbeidsproduktivitet målt som større reduksjon i generell arbeidsnedsettelse og aktivitetsnedsettelse vurdert med WPAI-GH spørreskjema, enn pasienter som fikk placebo.

Sykehusopphold og kirurgi relatert til ulcerøs kolitt

Til og med uke 8 i UNIFI-I var andelen av forsøkspersoner med sykehusopphold relatert til ulcerøs kolitt signifikant lavere for forsøkspersoner i gruppen med ustekinumab i anbefalt dose (1,6 %; 5/322) sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (4,4 %; 14/319), og ingen forsøkspersoner gjennomgikk kirurgi relatert til ulcerøs kolitt blant forsøkspersoner som fikk ustekinumab i anbefalt induksjonsdose sammenlignet med 0,6 % (2/319) av forsøkspersoner i placebogruppen.

Til og med uke 44 i UNIFI-M ble det observert et signifikant lavere antall sykehusopphold relatert til ulcerøs kolitt blant forsøkspersoner i den kombinerte ustekinumabgruppen (2,0 %; 7/348) sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (5,7 %; 10/175). Et numerisk lavere antall forsøkspersoner i ustekinumabgruppen (0,6 %; 2/348) gjennomgikk kirurgi relatert til ulcerøs kolitt sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (1,7 %; 3/175) til og med uke 44.

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 eller ulcerøs kolitt. 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.

Pediatrik populasjon

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

Crohns sykdom hos barn

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble evaluert hos 48 pediatrike pasienter som veide minst 40 kg, i en interimanalyse fra en multisenter fase-3 studie (UNITI-Jr) hos pediatrike pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (definert med en pediatrik 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: Sammendrag av sekundære endepunkter til og med vedlikeholdsuke 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

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 og 127,0 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt.

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 ulcerøs kolitt, 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 eller ulcerøs kolitt 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 CNT01275CRD1003, ble utført for å evaluere effekten av ustekinumab på cytochrom 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).

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. organotoksitet) 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 psoriasispatienter, 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 Hjelpestoffer

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. Qoyvolma skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Qoyvolma skal ikke administreres i samme intravenøse slange samtidig med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

4 år
Skal ikke fryses.

Et hetteglass kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Hetteglasset skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Notér datoen da hetteglasset tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Legemidlet kan når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast hetteglasset dersom det ikke brukes innen 31 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet er vist i 48 timer i nedkjølt tilstand eller i romtemperatur ved høyst 25 °C. 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.
Ved behov kan et hetteglass oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C (se pkt. 6.3)

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 overflatebehandlet gummipropp av butyl. Qoyvolma er tilgjengelig i pakninger med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Qoyvolma-hetteglasset bør ikke ristes. Oppløsningen bør undersøkes visuelt med

tanke på partikler eller misfarging før den injiseres. Oppløsningen er klar til litt ugjennomsiktig, fargeløs til blekt gul. Legemidlet bør ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller uklar, eller om det er fremmede partikler tilstede.

Fortynning

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

1. Beregn dose og nødvendig antall Qoyvolma-hetteglass basert på pasientens vekt (se pkt. 4.2, tabell 1). Hvert 26 ml hetteglass med Qoyvolma inneholder 130 mg ustekinumab. Bruk kun fulle hetteglass med Qoyvolma.
2. Trekk opp og kast et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning fra 250 ml infusjonspose tilsvarende volumet av Qoyvolma som skal tilsettes. (kast 26 ml natriumklorid for hvert hetteglass med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 administrasjon. Skal ikke brukes dersom synlige ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
5. Administrer den fortynnete oppløsningen over en periode på minst 1 time. Infusjonen skal gjennomføres innen 48 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1925/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. juni 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <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

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

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

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

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

Hjelpestoffer med kjent effect

Qoyvolma inneholder 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) eller 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbat 80 (E433) i hver doseenhed, som er ekvivalent til 0,04 mg/mL.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar til litt ugjennomsiktig, fargeløs til blekt gul og formulert ved pH $5,7 \pm 0,2$.
Oppløsningens osmolalitet er 275 – 355 mmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis

Qoyvolma 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).

Pediatrik plakkpsoriasis

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

Psoriasisartritt (PsA)

Qoyvolma, 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 hos voksne

Qoyvolma 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

Qoyvolma 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.

Ulcerøs kolitt

Qoyvolma er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Plakkpsoriasis

Den anbefalte startdosen for Qoyvolma 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 4).

Psoriasisartritt (PsA)

Den anbefalte startdosen for Qoyvolma 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.

Pediatrik 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.

Pediatrik plakksoriasis (6 år eller eldre)

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

Tabell 1 Anbefalt dose av Qoyvolma ved pediatrik psoriasis

Kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 kg til ≤ 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 Qoyvolma til pediatriske psoriasispatienter < 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 og ulcerøs kolitt

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

Den første subkutane dosen med 90 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma. Hos pasienter som har respondert på behandling med Qoyvolma, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Dersom behandling avbrytes ved Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt 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 Qoyvolma intravenøst. For dosering av det intravenøse doseringsregimet, se pkt. 4.2 i preparatomtale for Qoyvolma 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Den første subkutane dosen med 90 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma. Hos pasienter som har respondert på behandling med Qoyvolma, 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 eller ulcerøs kolitt hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Qoyvolma 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 Qoyvolma. Legen må imidlertid sikre egnet oppfølging av pasienten. Pasienter eller deres omsorgspersoner bør læres opp til å injisere den forskrevne mengden Qoyvolma i følge 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 Qoyvolma hos pasienter med kronisk infeksjon eller stadig tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.3).

Før igangsetting av behandling med Qoyvolma bør det vurderes om pasientene har tuberkulose. Qoyvolma må ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent tuberkulose bør igangsettes før administrering av Qoyvolma. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før igangsetting av Qoyvolma hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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

Qoyvolma 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 Qoyvolma.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (som Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma, 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 og ulcerøs kolitt 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 Qoyvolma 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 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. Qoyvolma 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

Qoyvolma inneholder 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) eller 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbat 80 (E433) i hver doseenheter. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Qoyvolma.

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 ulcerøs kolitt, eller tidligere eksponering for anti-TNF α -midler hos pasienter med psoriasisartritt eller Crohns sykdom eller tidligere eksponering for biologiske legemidler (dvs. anti-TNF α -midler og/eller vedolizumab) hos pasienter med ulcerøs kolitt.

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 forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Qoyvolma 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 Qoyvolma-behandling av kvinnen tatt i betraktning fordelene ved å amme barnet og fordelene ved Qoyvolma-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.

Qoyvolma 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 psoriasisarttritt, 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, psoriasisarttritt, 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, psoriasisarttritt, 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 utifra 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: Facialispasme
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).

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

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

Qoyvolma 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-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-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, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt 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.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt medførte behandling med ustekinumab en reduksjon i inflammatoriske markører, inkludert CRP og fekalt kalprotektin, i induksjonsfasen, som vedvarte gjennom vedlikeholdsfasen og studieforlengelsen frem til uke 200.

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 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 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)	
	PBO	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

	Psoriasisstudie 3		
	Etanercept 24 doser (50 mg to ganger per uke)	Ustekinumab 2 doser (uke 0 og uke 4)	
		45 mg	90 mg
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 (PsA) (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 giktknuter (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 %, 37

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 $\leq$ 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 %)

	Psoriasisartrittstudie 1			Psoriasisartrittstudie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
(%)						

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^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.

Pediatrisk populasjon

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

Pediatrisk plakkpsoriasis

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

Ungdom (12-17 år)

Effekt av ustekinumab ble undersøkt hos 110 pediatriske 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 Sammenheng 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 plakksoriasis, 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 omfatter 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 helserelaterte 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 Sammenndrag 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 %)

Pediatrisk psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (alder 6-11 år)		
	Uke 12	Uke 52
	Anbefalt dose av ustekinumab	Anbefalt dose av ustekinumab
	N (%)	N (%)
PASI 100-respondere	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
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 helserelatert 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 Qoyvolma 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),	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a

	UNITI-1 *		UNITI-2 **	
	Placebo N = 247	Anbefalt dose av ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Anbefalt dose av ustekinumab N = 209
uke 6				
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 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 forsnævring/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.

Ulcerøs kolitt

Sikkerheten og effekten av ustekinumab ble undersøkt i to randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-skår 6 til 12, delskår for endoskopi ≥ 2). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av én

studie med intravenøs induksjon (kalt UNIFI-I) med behandling i opptil 16 uker, etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (kalt UNIFI-M), som representerte minst 52 ukers behandling.

Effektresultater presentert for UNIFI-I og UNIFI-M er basert på sentral undersøkelse av endoskopier.

UNIFI-I inkluderte 961 pasienter. Det primære endepunktet for induksjonsstudien var andel forsøkspersoner i klinisk remisjon i uke 8. Pasienter ble randomisert til å få en intravenøs enkelt dose av enten 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.

Samtidige doser av orale kortikosteroider, immunmodulerende midler og aminosalisylater var tillatt, og 90 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. Inkluderte pasienter skulle ikke ha hatt effekt av konvensjonell behandling (kortikosteroider, immunmodulerende midler) eller minst ett biologisk legemiddel (en TNF α -antagonist og/eller vedolizumab). 49 % av pasientene hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi (hvorav 94 % var behandlingsnaive for biologisk legemiddelterapi), men ikke av konvensjonell behandling. 51 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt et biologisk legemiddel. Omtrent 50 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling (hvorav 48 % var tidligere ikke-respondere), og 17 % hadde ikke hatt effekt av minst 1 anti-TNF α -behandling og vedolizumab.

I UNIFI-I hadde en signifikant større andel pasienter klinisk remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo i uke 8 (tabell 11). Så tidlig som i uke 2, det første planlagte studiebesøket, og ved hvert påfølgende besøk, hadde en større andel pasienter behandlet med ustekinumab ingen rektalblødning eller oppnådd normal avføringsfrekvens sammenlignet med placebopasienter. Signifikante forskjeller i partiell Mayo-skår og symptomatisk remisjon ble observert mellom ustekinumab og placebo så tidlig som i uke 2.

Effekten var større i gruppen med vektbasert dose (6 mg/kg) sammenlignet med 130 mg dosegruppe, for utvalgte endepunkter, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 11: Sammendrag av viktigste effektresultater i UNIFI-I (uke 8)

	Placebo N = 319	Anbefalt dose av ustekinumab[‡] N = 322
Klinisk remisjon*	5 %	16% ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [‡]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinisk respons [§]	31 %	62 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [‡]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Mukosatilheling [†]	14 %	27 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b

Symptomatisk remisjon [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling [‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Infusjonsdose av ustekinumab ved bruk av vektbasert doseringsregime spesifisert i Tabell 1.

* Klinisk remisjon er definert som Mayo-skår ≤ 2 poeng, uten individuelle delskår > 1 .

§ Klinisk respons er definert som reduksjon fra baseline i Mayo-skår ≥ 30 % og ≥ 3 poeng, med enten en reduksjon fra baseline i delskår for rektalblødning ≥ 1 eller delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

¥ En TNF α -antagonist og/eller vedolizumab.

† Mukosatilheling er definert som Mayo delskår for endoskopi på 0 eller 1.

‡ Symptomatisk remisjon er definert som Mayo delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og delskår for rektalblødning på 0.

‡ Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling er definert som delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1, delskår for rektalblødning på 0 og delskår for endoskopi på 0 eller 1.

^a $p < 0,001$

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

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

UNIFI-M evaluerte 523 pasienter som oppnådde klinisk respons med en intravenøs enkeltdose av ustekinumab i UNIFI-I. 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 Qoyvolma injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtale for ferdigfylt penn).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 12).

Tabell 12: Sammendrag av viktigste effektresultater i UNIFI-M (uke 44; 52 uker etter oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab hver 8 uke N = 176	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 172
Klinisk remisjon**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Opprettholdt klinisk respons til og med uke 44 [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Mukosatilheling [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Opprettholdt klinisk remisjon til og med uke 44 [‡]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Kortikosteroidfri klinisk remisjon [‡]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Vedvarende remisjon [†]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatisk remisjon [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

-
- * Etter respons på intravenøs ustekinumab.
 - ** Klinisk remisjon er definert som Mayo-skår ≤ 2 poeng, uten individuelle delskår > 1 .
 - § Klinisk respons er definert som reduksjon fra baseline i Mayo-skår $\geq 30\%$ og ≥ 3 poeng, med enten en reduksjon fra baseline i delskår for rektalblødning ≥ 1 eller delskår for rektalblødning på 0 eller 1.
 - ¥ En TNF α -antagonist og/eller vedolizumab.
 - † Mukosatilheling er definert som Mayo delskår for endoskopi på 0 eller 1.
 - £ Opprettholdt klinisk remisjon til og med uke 44 er definert som pasienter i klinisk remisjon til og med uke 44, blant pasienter i klinisk remisjon ved baseline for vedlikeholdsregime.
 - € Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som pasienter i klinisk remisjon som ikke får kortikosteroider i uke 44.
 - l Vedvarende remisjon er definert som partiell Mayo-remisjon $\geq 80\%$ ved alle besøk før uke 44 og partiell Mayo-remisjon ved siste besøk (uke 44).
 - ‡ Symptomatisk remisjon er definert som Mayo delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og delskår for rektalblødning på 0.
 - ‡ Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling er definert som delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1, delskår for rektalblødning på 0 og delskår for endoskopi på 0 eller 1.
 - a $p < 0,001$
 - b $p < 0,05$
 - c Nominelt signifikant ($p < 0,001$)
 - d Nominelt signifikant ($p < 0,05$)
 - e Ikke statistisk signifikant

Den positive effekten av ustekinumab på klinisk respons, mukosatilheling og klinisk remisjon ble observert under induksjon og vedlikehold både hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling, og hos de som ikke hadde hatt effekt av minst én tidligere TNF α -antagonistbehandling, inkludert pasienter med en primær ikke-respons på TNF α -antagonistbehandling. En positiv effekt ble også observert ved induksjon hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av minst én tidligere TNF α -antagonistbehandling og vedolizumab, men antall pasienter i denne undergruppen var for lav til å trekke endelige konklusjoner vedrørende en positiv effekt i denne gruppen ved vedlikeholdsbehandling.

Uke 16-responsere på induksjon med ustekinumab

Pasienter behandlet med ustekinumab som ikke hadde respons i uke 8 i UNIFI-I fikk en subkutan enkeltdose på 90 mg ustekinumab i uke 8 (36 % av pasientene). Av disse pasienter oppnådde 9 % av pasientene som innledningsvis ble randomisert til den anbefalte induksjonsdosen, klinisk remisjon og 58 % oppnådde klinisk respons i uke 16.

Pasienter som ikke hadde klinisk respons på induksjon med ustekinumab i uke 8 i UNIFI-I-studien, men hadde respons i uke 16 (157 pasienter), gikk over i den ikke-randomiserte delen av UNIFI-M og fortsatte å få vedlikeholdsdosering hver 8. uke. Blant disse pasientene opprettholdt de fleste (62 %) respons og 30 % oppnådde remisjon i uke 44.

Studieforlengelse

I UNIFI kunne pasienter som fullførte studien ut til uke 44, fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 400 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uke i studieforlengelsen ble symptomatisk remisjon generelt opprettholdt frem til uke 200 hos pasienter som hadde feilet på konvensjonell behandling (men ikke feilet på biologisk behandling), og de som hadde feilet på biologisk behandling, inkludert de som hadde feilet på både anti-TNF og vedolizumab. Blant pasienter som fikk 4 års ustekinumab-behandling og ble undersøkt ved bruk av full Mayo-skår i vedlikeholdsuke 200, opprettholdt henholdsvis 74,2 % (69/93) og 68,3 % (41/60) mukosatilheling og klinisk remisjon.

Sikkerhetsanalysen som inkluderte 457 pasienter (1 289,9 personår) fulgt i opptil 220 uker viste en sikkerhetsprofil mellom uke 44 og 220 som var sammenlignbar med den observert opptil uke 44.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i denne studieforlengelsen ved opptil 4 års behandling hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Endoskopisk normalisering

Endoskopisk normalisering ble definert som Mayo delskår for endoskopi på 0, og ble observert så tidlig som i uke 8 i UNIFI-I. I uke 44 i UNIFI-M ble dette oppnådd hos henholdsvis 24 % og 29 % av pasientene behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uke, sammenlignet med 18 % av pasientene i placebogruppen.

Histologisk og histoendoskopisk mukosatilheling

Histologisk tilheling (definert som nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptdestruksjon og ingen erosjon, ulcerasjon eller granulatvev) ble undersøkt i uke 8 i UNIFI-I og uke 44 i UNIFI-M. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, hadde en signifikant høyere andel pasienter i gruppen med anbefalt dose oppnådd histologisk tilheling (36 %) sammenlignet med pasienter i placebogruppen (22 %). I uke 44 ble det observert opprettholdelse av denne effekten med signifikant flere pasienter med histologisk tilheling i gruppene med ustekinumab hver 12. uke (54 %) og hver 8. uke (59 %) sammenlignet med placebo (33 %).

Et kombinert endepunkt for histoendoskopisk mukosatilheling definert som forsøkspersoner med både mukosatilheling og histologisk tilheling, ble evaluert i uke 8 i UNIFI-I og uke 44 i UNIFI-M. Pasienter som fikk ustekinumab i anbefalt dose hadde signifikant forbedring i endepunktet for histoendoskopisk mukosatilheling i uke 8 i ustekinumabgruppen (18 %) sammenlignet med placebogruppen (9 %). I uke 44 ble det observert opprettholdelse av denne effekten med signifikant flere pasienter med histoendoskopisk mukosatilheling i gruppene med ustekinumab hver 12. uke (39 %) og hver 8. uke (46 %) sammenlignet med placebo (24 %).

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved spørreskjemaene IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), SF-36 og EQ-5D (EuroQoL-5D).

I uke 8 i UNIFI-I hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og klinisk relevant forbedring i IBDQ-totalskår, EQ-5D og EQ-5D VAS, samt SF-36 samlet skår for mental komponent og SF-36 samlet skår for fysisk komponent sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble opprettholdt hos ustekinumab-behandlede pasienter i UNIFI-M til og med uke 44. Forbedring i helserelatert livskvalitet målt som IBDQ og SF-36, ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen frem til uke 200.

Pasienter som fikk ustekinumab hadde signifikant mer forbedring i arbeidsproduktivitet målt som større reduksjon i generell arbeidsnedsettelse og aktivitetsnedsettelse vurdert med WPAI-GH spørreskjema, enn pasienter som fikk placebo.

Sykehusopphold og kirurgi relatert til ulcerøs kolitt

Til og med uke 8 i UNIFI-I var andelen av forsøkspersoner med sykehusopphold relatert til ulcerøs kolitt signifikant lavere for forsøkspersoner i gruppen med ustekinumab i anbefalt dose (1,6 %; 5/322) sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (4,4 %; 14/319), og ingen forsøkspersoner gjennomgikk kirurgi relatert til ulcerøs kolitt blant forsøkspersoner som fikk ustekinumab i anbefalt induksjonsdose sammenlignet med 0,6 % (2/319) av forsøkspersoner i placebogruppen.

Til og med uke 44 i UNIFI-M ble det observert et signifikant lavere antall sykehusopphold relatert til ulcerøs kolitt blant forsøkspersoner i den kombinerte ustekinumabgruppen (2,0 %; 7/348) sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (5,7 %; 10/175). Et numerisk lavere antall forsøkspersoner i ustekinumabgruppen (0,6 %; 2/348) gjennomgikk kirurgi relatert til ulcerøs kolitt sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (1,7 %; 3/175) til og med uke 44.

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 eller ulcerøs kolitt 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.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Crohns sykdom hos barn

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble evaluert hos 48 pediatriiske pasienter som veide minst 40 kg, i en interimanalyse fra en multisenter fase 3-studie (UNITI-Jr) hos pediatriiske pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (definert med en pediatriisk 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 $\geq 12,5$ poeng med en total PCDAI-skår ikke høyere enn 30) var 93,8 % (45/48).

Tabell 13 viser analysene for de sekundære endepunktene til og med vedlikeholdsuke 44.

Tabell 13: Sammendrag av sekundære endepunkter til og med vedlikeholdsuke 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, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, 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 eller ulcerøs kolitt 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. Hos pasienter med ulcerøs kolitt varierte median *steady-state* bunnkonsentrasjoner fra 2,69 mikrog/ml til 3,09 mikrog/ml og fra 0,92 mikrog/ml til 1,19 mikrog/ml for 90 mg ustekinumab 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 eller ulcerøs kolitt, 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. Ved ulcerøs kolitt viste simuleringer basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller at dosejustering fra 90 mg hver 12. uke til hver 8. uke kan forventes å gi 3 ganger økning av *steady-state* bunnkonsentrasjoner av ustekinumab. På bakgrunn av kliniske studiedata fra pasienter med ulcerøs kolitt ble det i tillegg fastslått en positiv sammenheng mellom eksponering og respons, mellom bunnkonsentrasjoner og klinisk remisjon og mukosatilheling.

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 eller ulcerøs kolitt.

Hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt 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.

Biotilgjengelighet av ustekinumab etter administrasjon med 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 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), 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 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
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.

6.3 Holdbarhet

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2 år

Individuelle hetteglass kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 15 dager. Hetteglasset skal oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Noter datoen når hetteglasset 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 hetteglasset har blitt oppbevart ved romtemperatur (høyst 30 °C), skal det ikke settes tilbake i kjøleskapet. Kast hetteglasset dersom det ikke brukes innen 15 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 år

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

4 år

En ferdigfylt sprøyte kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Sprøyten skal oppbevares i originaleken for å beskytte mot lys. Notér datoen da den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Legemidlet kan når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 31 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 25 °C, og et hetteglass kan oppbevares ved høyst 30 °C (se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

0,5 ml oppløsning i hetteglass type I-glass 3 ml lukket med en overflatebehandlet gummipropp av butyl.

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,5 ml oppløsning i et type I-glass, 1 ml sprøyte med en festet hypodermisk kanyle i rustfritt stål og en fleksibel kanylebeskyttelse fremstilt av styren-butadiengummi. Sprøyten er fremstilt med en sikkerhetsanordning som automatisk dekker kanylen etter administrering av dosen.

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ml oppløsning i et type I-glass, 1 ml sprøyte med en festet hypodermisk kanyle i rustfritt stål og en fleksibel kanylebeskyttelse fremstilt av styren-butadiengummi. Sprøyten er fremstilt med en sikkerhetsanordning som automatisk dekker kanylen etter administrering av dosen.

Qoyvolma er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller 1 ferdigfylt sprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Qoyvolma-hetteglasset eller den ferdigfylte sprøyten 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 blekt gul 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 Qoyvolma oppnå romtemperatur (omtrent en halv time). Detaljert bruksanvisning for administrering finnes i pakningsvedlegget.

Qoyvolma inneholder ikke konserveringsmiddel, og gjenværende legemiddel i hetteglasset eller sprøyten skal derfor ikke brukes. Qoyvolma 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 1/2" (13 mm) nål.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/25/1925/004

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/25/1925/001

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

EU/1/25/1925/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. juni 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <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

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

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

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

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

Hjelpestoffer med kjent effect

Qoyvolma inneholder 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) eller 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbat 80 (E433) i hver doseenh, som er ekvivalent til 0,04 mg/mL.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Injeksjonsvæske, oppløsning

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar til svakt ugjennomsiktig, fargeløs til blekt gul og formulert ved pH 5,7 $\pm$ 0,2. Oppløsningens osmolalitet er 275 – 355 mmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Plakkpsoriasis

Qoyvolma 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)

Qoyvolma, 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

Qoyvolma 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.

Ulcerøs kolitt

Qoyvolma er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering

Plakkpsoriasis

Den anbefalte startdosen for Qoyvolma er 45 mg administrert subkutant, etterfulgt av en dose på 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 en dose på 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 4).

Psoriasisartritt (PsA)

Den anbefalte startdosen for Qoyvolma 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 og ulcerøs kolitt

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

Den første subkutane dosen med 90 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma. Hos pasienter som har respondert på behandling med Qoyvolma, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling.

Dersom behandling avbrytes ved Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt 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.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av ustekinumab til behandling av Crohns sykdom hos pediatriske pasienter som veier mindre enn 40 kg eller ulcerøs kolitt hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Den ferdigfylte pennen har ikke blitt undersøkt i den pediatrike populasjonen 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 som veier minst 40 kg med Crohns sykdom.

Administrasjonsmåte

Qoyvolma 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 Qoyvolma. Legen må imidlertid sikre egnet oppfølging av pasienten. Pasienter eller deres omsorgspersoner bør læres opp til å injisere den forskrevne mengden Qoyvolma 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 bakterielle infeksjoner (inkludert atypisk mykobakterieinfeksjon, listeriameningitt, legionellapneumoni og nokardiose), opportunistiske soppinfeksjoner, opportunistiske virusinfeksjoner (inkludert encefalitt forårsaket av herpes simplex 2) og parasittinfeksjoner (inkludert økulær toksoplasmose), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab.

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

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

Pasienter bør rådes til å oppsøke 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 Qoyvolma bør ikke tas før infeksjonen er kurert.

Maligniteter

Immunosuppressive 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 Qoyvolma hos disse pasientene.

Alle pasienter, spesielt de over 60 år, pasienter med en anamnese med langvarig immunosuppressiv 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 Qoyvolma 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, dyspne 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 Qoyvolma.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (som Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma, 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 og ulcerøs kolitt 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 Qoyvolma 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. Qoyvolma 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

Qoyvolma inneholder 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) eller 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbat 80 (E433) i hver doseenhhet. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med Qoyvolma.

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 ulcerøs kolitt, eller tidligere eksponering for anti-TNF α -midler hos pasienter med psoriasisartritt eller Crohns sykdom eller tidligere eksponering for biologiske legemidler (dvs. anti-TNF α -midler og/eller vedolizumab) hos pasienter med ulcerøs kolitt.

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 Qoyvolma 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 spedbarn, skal det tas en beslutning om amming skal opphøre under behandlingen og i opptil 15 uker etter behandlingen eller om behandling med Qoyvolma skal avbrytes tatt i betraktning fordelene ved å amme barnet og fordelene ved Qoyvolma-behandlingen for kvinnen.

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.

Qoyvolma 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.

Bivirkningstabell

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 eller 1 år (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 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 utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkningstabell

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: Facialisparsese
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

Organklasser	Frekvens: Bivirkning
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: 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 etnisitet). 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

Utseltt og urtikaria 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 overvåkes for tegn eller symptomer på bivirkninger og at relevant symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Qoyvolma 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 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, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt 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.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt medførte behandling med ustekinumab en reduksjon i inflammatoriske markører, inkludert CRP og fekalt kalprotektin, i induksjonsfasen, som vedvarte gjennom vedlikeholdsfasen og studieforlengelsen frem til uke 200.

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 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 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 Sammenligning 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)	
	PBO	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 Sammenligning 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 QoVvolma-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 hos 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 studiene 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 baseline. 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. De viktigste effektresultatene 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 % BSA^d</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 % BSA^d</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 % BSA^d</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-psoriasis hudaffeksjon ved baseline

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.

Andelen av pasienter som oppnår et modifisert PsA-responskriterie (PsARC)-respons 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 andel av pasienter behandlet med ustekinumab som hadde spondylitt med perifer artritt som deres hovedpresentasjon, demonstrerte 50 og 70 prosent forbedring i BASDAI-score (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 baseline ble signifikante forbedringer i entesitt- og daktylitt-score observert i PsA-studie 1 i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo ved uke 24. I PsA-studie 2 ble det observert signifikante forbedringer i entesitt-score og numerisk forbedring (ikke statistisk signifikant) i daktylitt-score i ustekinumab 90 mg-gruppen sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer i entesitt-score og daktylitt-score 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-score (vdH-S-score), modifisert for PsA ved tillegg av distale fingerledd, sammenlignet med baseline. 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 baseline til uke 24 i total modifisert vdH-S-score (gjennomsnittlige $\pm$ SD score 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 ved hjelp av Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) ved uke 24. Andelen av pasienter som oppnår en klinisk betydningsfull forbedring ($\geq 0,3$) i HAQ-DI score fra baseline var også betraktelig høyere i ustekinumabgruppene sammenlignet med placebo. Forbedring i HAQ-DI-score fra baseline ble opprettholdt til og med uke 52 og 100.

Det var signifikant forbedring i DLQI-score 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 Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F)-score i ustekinumabgrupper når de sammenlignet med placebo ved uke 24. Andelen av pasienter som oppnådde klinisk betydningsfull forbedring i fatigue (4 poeng (FACIT-F) var også betraktelig høyere i ustekinumabgrupper sammenlignet med placebo. Forbedring i FACIT-score 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 ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen med juvenil idiopatisk artritt. Den ferdigfylte pennen har ikke blitt undersøkt i den pediatrike psoriasispopulasjonen og er ikke anbefalt til pediatrike pasienter.

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]-score på ≥ 220 og ≤ 450). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av to 8 ukers intravenøse induksjonsstudier (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-score 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 preparatomtalen for Qoyvolma 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-score < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-score på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

70 poengs respons er definert som reduksjon i CDAI-score 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*	90 mg ustekinumab hver 8. uke	90 mg ustekinumab hver 12. uke
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	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-score < 150; Klinisk respons er definert som reduksjon i CDAI-score 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-score $\geq$ 220 poeng og $\geq$ 100 poengs økning fra CDAI-score 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 score 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-score 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-totalscore og SF-36 samlet score for mental komponent i både UNITI-1 og UNITI-2 samt SF-36 samlet score 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.

Ulcerøs kolitt

Sikkerheten og effekten av ustekinumab ble undersøkt i to randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6 til 12, delscore for endoskopi ≥ 2). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av én studie med intravenøs induksjon (kalt UNIFI-I) med behandling i opptil 16 uker, etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (kalt UNIFI-M), som representerte minst 52 ukers behandling.

Effekteresultater presentert for UNIFI-I og UNIFI-M er basert på sentral undersøkelse av endoskopier.

UNIFI-I inkluderte 961 pasienter. Det primære endepunktet for induksjonsstudien var andel forsøkspersoner i klinisk remisjon i uke 8. Pasienter ble randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av enten 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.

Samtidige doser av orale kortikosteroider, immunmodulerende midler og aminosalisylater var tillatt, og 90 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. Inkluderte pasienter skulle ikke ha hatt effekt av konvensjonell behandling (kortikosteroider, immunmodulerende midler) eller minst ett biologisk legemiddel (en TNF α -antagonist og/eller vedolizumab). 49 % av pasientene hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi (hvorav 94 % var behandlingsnaive for biologisk legemiddelterapi), men ikke av konvensjonell behandling. 51 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt et biologisk legemiddel. Omtrent 50 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling (hvorav 48 % var tidligere ikke-respondere), og 17 % hadde ikke hatt effekt av minst 1 anti-TNF α -behandling og vedolizumab.

I UNIFI-I hadde en signifikant større andel pasienter klinisk remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo i uke 8 (tabell 7). Så tidlig som i uke 2, det første planlagte studiebesøket, og ved hvert påfølgende besøk, hadde en større andel pasienter behandlet med ustekinumab ingen rektalblødning eller oppnådd normal avføringsfrekvens sammenlignet med placebopasienter. Signifikante forskjeller i partiell Mayo-score og symptomatisk remisjon ble observert mellom ustekinumab og placebo så tidlig som i uke 2.

Effekten var større i gruppen med vektbasert dose (6 mg/kg) sammenlignet med 130 mg dosegruppe, for utvalgte endepunkter, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 7: Sammendrag av viktigste effekteresultater i UNIFI-I (uke 8)

	Placebo N = 319	Anbefalt dose av ustekinumab [£] N = 322
Klinisk remisjon*	5 %	16 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Klinisk respons [§]	31 %	62 % ^a

Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [‡]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Mukosatilheling [†]	14 %	27 % ^a
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symptomatisk remisjon [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling [‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Infusjonsdose av ustekinumab ved bruk av vektbasert doseringsregime spesifisert i *Tabell 1*.

* Klinisk remisjon er definert som Mayo-score ≤ 2 poeng, uten individuelle delscore ≥ 1 .

§ Klinisk respons er definert som reduksjon fra baseline i Mayo-score ≥ 30 % og ≥ 3 poeng, med enten en reduksjon fra baseline i delscore for rektalblødning ≥ 1 eller delscore for rektalblødning på 0 eller 1.

[‡] En TNF α -antagonist og/eller vedolizumab.

[†] Mukosatilheling er definert som Mayo delscore for endoskopi på 0 eller 1.

[‡] Symptomatisk remisjon er definert som Mayo delscore for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og delskår for rektalblødning på 0.

[‡] Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling er definert som delscore for avføringsfrekvens på 0 eller 1, delscore for rektalblødning på 0 og delscore for endoskopi på 0 eller 1.

^a $p < 0,001$

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

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

UNIFI-M evaluerte 523 pasienter som oppnådde klinisk respons med en intravenøs enkeltdose av ustekinumab i UNIFI-I. 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 preparatomtalen for Qoyvolma injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtalen for ferdigfylt penn).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 8).

Tabell 8: Sammenndrag av viktigste effektresultater i UNIFI-M (uke 44; 52 uker etter oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab hver 8 uke N = 176	90 mg ustekinumab hver 12. uke N = 172
Klinisk remisjon**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [‡]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Opprettholdt klinisk respons til og med uke 44 [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a

Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
Hos pasienter som verken hadde hatt effekt av TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Mukosatilheling [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Opprettholdt klinisk remisjon til og med uke 44 [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Kortikosteroidfri klinisk remisjon [€]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Vedvarende remisjon [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symptomatisk remisjon [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Etter respons på intravenøs ustekinumab.

** Klinisk remisjon er definert som Mayo-score ≤ 2 poeng, uten individuelle delscore ≥ 1 .

§ Klinisk respons er definert som reduksjon fra baseline i Mayo-score ≥ 30 % og ≥ 3 poeng, med enten en reduksjon fra baseline i delscore for rektalblødning ≥ 1 eller delscore for rektalblødning på 0 eller 1.

¥ En TNF α -antagonist og/eller vedolizumab.

† Mukosatilheling er definert som Mayo delscore for endoskopi på 0 eller 1.

£ Opprettholdt klinisk remisjon til og med uke 44 er definert som pasienter i klinisk remisjon til og med uke 44, blant pasienter i klinisk remisjon ved baseline for vedlikeholdsregime.

€ Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som pasienter i klinisk remisjon som ikke får kortikosteroider i uke 44.

‡ Vedvarende remisjon er definert som partiell Mayo-remisjon ≥ 80 % ved alle besøk før uke 44 og partiell Mayo-remisjon ved siste besøk (uke 44).

‡ Symptomatisk remisjon er definert som Mayo delscore for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og delscore for rektalblødning på 0.

‡ Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling er definert som delscore for avføringsfrekvens på 0 eller 1, delscore for rektalblødning på 0 og delscore for endoskopi på 0 eller 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominelt signifikant ($p < 0,001$)

^d Nominelt signifikant ($p < 0,05$)

^e Ikke statistisk signifikant

Den positive effekten av ustekinumab på klinisk respons, mukosatilheling og klinisk remisjon ble observert under induksjon og vedlikehold både hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling, og hos de som ikke hadde hatt effekt av minst én tidligere TNF α -antagonistbehandling, inkludert pasienter med en primær ikke-respons på TNF α -antagonistbehandling. En positiv effekt ble også observert ved induksjon hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av minst én tidligere TNF α -antagonistbehandling og vedolizumab, men antall pasienter i denne undergruppen var for lav til å trekke endelige konklusjoner vedrørende en positiv effekt i denne gruppen ved vedlikeholdsbehandling.

Uke 16-responsere på induksjon med ustekinumab

Pasienter behandlet med ustekinumab som ikke hadde respons i uke 8 i UNIFI-I fikk en subkutan enkeltdose på 90 mg ustekinumab i uke 8 (36 % av pasientene). Av disse pasienter oppnådde 9 % av pasientene som innledningsvis ble randomisert til den anbefalte induksjonsdosen, klinisk remisjon og 58 % oppnådde klinisk respons i uke 16.

Pasienter som ikke hadde klinisk respons på induksjon med ustekinumab i uke 8 i UNIFI-I-studien, men hadde respons i uke 16 (157 pasienter), gikk over i den ikke-randomiserte delen av UNIFI-M og fortsatte å få vedlikeholdsdosering hver 8. uke. Blant disse pasientene opprettholdt de fleste (62 %) respons og 30 % oppnådde remisjon i uke 44.

Studieforlengelse

I UNIFI kunne pasienter som fullførte studien ut til uke 44, fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 400 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uke i studieforlengelsen ble symptomatisk remisjon generelt opprettholdt frem til uke 200 hos pasienter som hadde feilet på konvensjonell behandling (men ikke feilet på biologisk behandling), og de som hadde feilet på biologisk behandling, inkludert de som hadde feilet på både anti-TNF og vedolizumab. Blant pasienter som fikk 4 års ustekinumab-behandling og ble undersøkt ved bruk av full Mayo-score i vedlikeholdsuke 200, opprettholdt henholdsvis 74,2 % (69/93) og 68,3 % (41/60) mukosatilheling og klinisk remisjon.

Sikkerhetsanalysen som inkluderte 457 pasienter (1 289,9 personår) fulgt i opptil 220 uker viste en sikkerhetsprofil mellom uke 44 og 220 som var sammenlignbar med den observert opptil uke 44.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i denne studieforlengelsen ved opptil 4 års behandling hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Endoskopisk normalisering

Endoskopisk normalisering ble definert som Mayo delscore for endoskopi på 0, og ble observert så tidlig som i uke 8 i UNIFI-I. I uke 44 i UNIFI-M ble dette oppnådd hos henholdsvis 24 % og 29 % av pasientene behandlet med ustekinumab hver 12. eller 8. uke, sammenlignet med 18 % av pasientene i placebogruppen.

Histologisk og histoendoskopisk mukosatilheling

Histologisk tilheling (definert som nøytrofilinfiltrasjon i ≤ 5 % av krypter, ingen kryptdestruksjon og ingen erosjon, ulcerasjon eller granulatvev) ble undersøkt i uke 8 i UNIFI-I og uke 44 i UNIFI-M. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, hadde en signifikant høyere andel pasienter i gruppen med anbefalt dose oppnådd histologisk tilheling (36 %) sammenlignet med pasienter i placebogruppen (22 %). I uke 44 ble det observert opprettholdelse av denne effekten med signifikant flere pasienter med histologisk tilheling i gruppene med ustekinumab hver 12. uke (54 %) og hver 8. uke (59 %) sammenlignet med placebo (33 %).

Et kombinert endepunkt for histoendoskopisk mukosatilheling definert som forsøkspersoner med både mukosatilheling og histologisk tilheling, ble evaluert i uke 8 i UNIFI-I og uke 44 i UNIFI-M. Pasienter som fikk ustekinumab i anbefalt dose hadde signifikant forbedring i endepunktet for histoendoskopisk mukosatilheling i uke 8 i ustekinumabgruppen (18 %) sammenlignet med placebogruppen (9 %). I uke 44 ble det observert opprettholdelse av denne effekten med signifikant flere pasienter med histoendoskopisk mukosatilheling i gruppene med ustekinumab hver 12. uke (39 %) og hver 8. uke (46 %) sammenlignet med placebo (24 %).

Helserelatert livskvalitet

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved spørreskjemaene IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire), SF-36 og EQ-5D (EuroQoL-5D).

I uke 8 i UNIFI-I hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og klinisk relevant forbedring i IBDQ-totalskår, EQ-5D og EQ-5D VAS, samt SF-36 samlet score for mental komponent og SF-36 samlet score for fysisk komponent sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble opprettholdt hos ustekinumab-behandlede pasienter i UNIFI-M til og med uke 44. Forbedring i helserelatert livskvalitet målt som IBDQ og SF-36, ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen frem til uke 200.

Pasienter som fikk ustekinumab hadde signifikant mer forbedring i arbeidsproduktivitet målt som større reduksjon i generell arbeidsnedsettelse og aktivitetsnedsettelse vurdert med WPAI-GH spørreskjema, enn pasienter som fikk placebo.

Sykehusopphold og kirurgi relatert til ulcerøs kolitt

Til og med uke 8 i UNIFI-I var andelen av forsøkspersoner med sykehusopphold relatert til ulcerøs kolitt signifikant lavere for forsøkspersoner i gruppen med ustekinumab i anbefalt dose (1,6 %; 5/322)

sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (4,4 %; 14/319), og ingen forsøkspersoner gjennomgikk kirurgi relatert til ulcerøs kolitt blant forsøkspersoner som fikk ustekinumab i anbefalt induksjonsdose sammenlignet med 0,6 % (2/319) av forsøkspersoner i placebogruppen.

Til og med uke 44 i UNIFI-M ble det observert et signifikant lavere antall sykehusopphold relatert til ulcerøs kolitt blant forsøkspersoner i den kombinerte ustekinumabgruppen (2,0 %; 7/348) sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (5,7 %; 10/175). Et numerisk lavere antall forsøkspersoner i ustekinumabgruppen (0,6 %; 2/348) gjennomgikk kirurgi relatert til ulcerøs kolitt sammenlignet med forsøkspersoner i placebogruppen (1,7 %; 3/175) til og med uke 44.

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 eller ulcerøs kolitt 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 ustekinumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. Den ferdigfylte pennen har ikke blitt undersøkt i den pediatrike populasjonen og er ikke anbefalt til pediatrike pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Median tid 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, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, 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 eller ulcerøs kolitt ble det etter en intravenøs dose på ~6 mg/kg, med start i uke 8, gitt subkutant 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. Hos pasienter med ulcerøs kolitt varierte median *steady-state* bunnkonsentrasjoner fra 2,69 mikrog/ml til 3,09 mikrog/ml og fra 0,92 mikrog/ml til 1,19 mikrog/ml for 90 mg ustekinumab 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* bunnivå 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 variabelen 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 eller ulcerøs kolitt, 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. Ved ulcerøs kolitt viste simuleringer basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller at dosejustering fra 90 mg hver 12. uke til hver 8. uke kan forventes å gi 3 ganger økning av *steady-state* bunnkonsentrasjoner av ustekinumab. På bakgrunn av kliniske studiedata fra pasienter med ulcerøs kolitt ble det i tillegg fastslått en positiv sammenheng mellom eksponering og respons, mellom bunnkonsentrasjoner og klinisk remisjon og mukosatilheling.

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 eller ulcerøs kolitt.

Hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt 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 etnisitet (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.

Biotilgjengelighet av ustekinumab var sammenlignbar etter administrasjon med sprøyte eller ferdigfylt penn.

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. organotoksitet) 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 Hjelpestoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
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.

6.3 Holdbarhet

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

4 år

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

4 år

En ferdigfylt penn kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager i originalemballasjen 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 utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast pennen dersom den ikke brukes innen 31 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 enkelte ferdigfylte penner oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C (se pkt. 6.3).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

0,5 ml oppløsning i en 1 ml sprøyte av type I-glass med fastmontert hypodermisk nål av rustfritt stål, montert i en ferdigfylt penn.

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1 ml oppløsning i en 1 ml sprøyte av type I-glass med fastmontert hypodermisk nål av rustfritt stål, montert i en ferdigfylt penn.

Qoyvolma er tilgjengelig i pakninger med 1 ferdigfylt penn.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Qoyvolma ferdigfylt penn bør ikke ristes. Oppløsningen bør undersøkes visuelt med tanke på partikler eller misfarging før den injiseres subkutan. Oppløsningen er klar til svakt ugjennomsiktig, fargeløs til blekt gul 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 Qoyvolma oppnå romtemperatur (omtrent en halvtime). Detaljert bruksanvisning er gitt i pakningsvedlegget.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Qoyvolma 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/25/1925/005

Qoyvolma 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/25/1925/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. juni 2025

10. OPPDATERINGSDATO

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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER 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 AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Republikken Korea

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrike

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Tyskland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spania

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

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 legemiddelovervåking 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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

A. MERKING

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

Qoyvolma 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 fortynning.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

Angi dato for fjerning fra kjøleskap: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 31 dager, men ikke etter den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1925/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

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

Qoyvolma 130 mg sterilt konsentrat
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 FOR HETTEGLASS (45 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qoyvolma 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, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG VEI(ER)

Skal ikke ristes.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Kun til engangsbruk.
Subkutan bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

Destruksjonsdato ved oppbevaring i romtemperatur: ____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 15 dager, men ikke etter den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1925/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

Qoyvolmā 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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT (45 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Qoyvolma 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**

Qoyvolma 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, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

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**

EXP

Angi dato for fjerning fra kjøleskap: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.

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

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 31 dager, men ikke etter den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1925/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

Qoyvolma 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
--

Qoyvolma 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 EMBALLASJEN**FERDIGFYLT SPRØYTE YTTERKARTONG (90 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qoyvolma 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, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

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**

EXP

Angi dato for fjerning fra kjøleskap: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 31 dager, men ikke etter den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE))

EU/1/25/1925/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

Qoyvolma 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
--

Qoyvolma 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**YTTERKARTONG FOR FERDIGFYLT PENN (45 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qoyvolma 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, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

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**

EXP

Angi dato for fjerning fra 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 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 31 dager, men ikke etter den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1925/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

Qoyvolma 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
ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN (45 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Qoyvolma 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 EMBALLASJEN**YTTERKARTONG FOR FERDIGFYLT PENN (90 mg)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Qoyvolma 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, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

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**

EXP

Angi dato for fjerning fra 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 25 °C) i en enkeltperiode på opptil 31 dager, men ikke etter den opprinnelige utløpsdatoen.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungarn

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE))

EU/1/25/1925/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON MED BLINDESKRIFT**

Qoyvolma 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
ETTIKET FOR FERDIGFYLT PENN (90 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Qoyvolma 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

Legemidlet er ikke lenger godkjent for salg

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Qoyvolma er og hva det brukes mot

Hva Qoyvolma er

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

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

Hva Qoyvolma brukes mot

Qoyvolma brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

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

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 Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Qoyvolma

Bruk ikke Qoyvolma

- 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 Qoyvolma.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Qoyvolma. 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 i nærheten av noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Qoyvolma. 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

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

Fortell legen din før du bruker Qoyvolma:

- **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 Qoyvolma 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)** –risikoen for kreft kan 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 ustekinumab har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for at sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om ustekinumab 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 Qoyvolma.

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 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

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

Andre legemidler, vaksiner og Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- dersom du fikk Qoyvolma mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma under graviditet.
- Hvis du er en kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Qoyvolma og i minst 15 uker etter den siste Qoyvolma-behandlingen.
- Ustekinumab kan overføres til det ufødte barnet. Dersom du fikk Qoyvolma under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Qoyvolma 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 til barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Qoyvolma 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 Qoyvolma – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Qoyvolma inneholder natrium

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

Qoyvolma inneholder polysorbat 80

Qoyvolma inneholder 10,37 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenheter. Dette tilsvarer 0,40 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan Qoyvolma vil bli gitt

Qoyvolma er beregnet for bruk under veiledning og tilsyn av en lege som har erfaring med diagnosen og behandling av Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt.

Qoyvolma 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 Qoyvolma skal gis

Lege vil avgjøre hvor mye Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) 8 uker etterpå, deretter hver 12. uke.

Hvordan gis Qoyvolma

- Den første dosen av Qoyvolma til behandling av Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt 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 Qoyvolma.

Dersom du har glemt å ta Qoyvolma

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 Qoyvolma

Det er ikke farlig å slutte å bruke Qoyvolma. Hvis du slutter kan symptomene dine 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:
 - o vansker med å puste eller svelge
 - o lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
 - o 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 eller ulcerøs kolitt gis den første dosen av Qoyvolma som et drypp i en blodåre (intravenøs infusjon).

Noen pasienter har fått alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner under infusjonen.

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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 tegnene på infeksjon. Dette kan være tegn 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 Qoyvolma 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. 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 samtidig 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 Qoyvolma

- Qoyvolma 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning gis på sykehus eller legekontor 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.
- Ved behov kan et hetteglass med Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Hetteglasset skal oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Noter datoen da hetteglasset tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast hetteglasset dersom det ikke brukes innen 31 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist hetteglassene med Qoyvolma. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på 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 Qoyvolma ser ut og innholdet 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.

Qoyvolma er kun 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 Qoyvolma

- 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 Qoyvolma ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrike

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Tyskland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

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.

Instruks for fortynning:

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

1. Beregn dose og nødvendig antall Qoyvolma-hetteglass basert på pasientens vekt (se avsnitt 3, tabell 1, tabell 2). Hvert 26 ml hetteglass med Qoyvolma 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 Qoyvolma som skal tilsettes (kast 26 ml natriumklorid for hvert hetteglass med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 infusjon. Skal ikke brukes dersom synlige ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
5. Infunder den fortynnede oppløsningen over en periode på minst 1 time. Infusjonen skal gjennomføres innen 48 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 kan den fortynnede infusjonsoppløsningen oppbevares ved romtemperatur ved høyst 25 °C. Infusjonen skal gjennomføres innen 48 timer etter fortynning i infusjonsposen. Skal ikke fryses.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Qoyvolma er og hva det brukes mot

Hva Qoyvolma er

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

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

Hva Qoyvolma brukes mot

Qoyvolma 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
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt - hos voksne

Plakkpsoriasis

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

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

Qoyvolma 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 responderer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Qoyvolma for å:

- redusere symptomene på 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 Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Qoyvolma

Bruk ikke Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Qoyvolma. 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 i nærheten av noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Qoyvolma. 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

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

Fortell legen din før du bruker Qoyvolma:

- **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 Qoyvolma 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)** – risikoen for kreft kan 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 ustekinumab har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for at sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.

- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om ustekinumab 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 Qoyvolma.

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

Qoyvolma 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 eller ulcerøs kolitt siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- dersom du fikk Qoyvolma mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma under graviditet.
- Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Qoyvolma og i minst 15 uker etter den siste Qoyvolma-behandlingen.
- Ustekinumab kan overføres til det ufødte barnet. Dersom du fikk Qoyvolma under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Qoyvolma 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 til barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Qoyvolma 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 Qoyvolma – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Qoyvolma inneholder polysorbat 80

Qoyvolma inneholder 0,02 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhet. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Qoyvolma

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

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

Hvor mye Qoyvolma skal gis

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

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Anbefalt startdosen er 45 mg Qoyvolma. 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, og deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Qoyvolma bli gitt av legen din gjennom et drypp i en vene i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Qoyvolma etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutant).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma per kg kroppsvekt.
- Dersom du veier 60 kg til 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Qoyvolma.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Qoyvolma.
- 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 Qoyvolma bli gitt av legen din gjennom et drypp i en vene i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Qoyvolma etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutant).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Qoyvolma gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Qoyvolma

- Qoyvolma gis som en injeksjon under huden (subkutant). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller sykepleier injisere Qoyvolma.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Qoyvolma selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Qoyvolma.
- Se "Instruksjoner for administrasjon" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Qoyvolma 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 Qoyvolma

Hvis du har brukt eller fått for mye Qoyvolma, kontakt lege eller apotek umiddelbart. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Qoyvolma

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

Dersom du avbryter behandling med Qoyvolma

Det er ikke farlig å slutte å bruke Qoyvolma. Hvis du slutter kan symptomene dine 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:
 - o vansker med å puste eller svelge
 - o lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
 - o 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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 tegnene på infeksjon. Dette kan være tegn 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 Qoyvolma 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 tretthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmarter
- 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 hudblærer, 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 (erytroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmarter (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 Qoyvolma

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Ved behov kan et hetteglass med Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 15 dager. Hetteglasset skal oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Notér datoen da hetteglasset 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 hetteglasset har blitt oppbevart ved romtemperatur (høyst 30 °C), skal det ikke settes tilbake i kjøleskapet. Kast hetteglasset dersom det ikke brukes innen 15 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist hetteglassene med Qoyvolma. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten 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 Qoyvolma ser ut og innholdet 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.

Qoyvolma er kun 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 Qoyvolma

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

Hvordan Qoyvolma ser ut og innholdet i pakningen

Qoyvolma er en klar til svakt ugjennomsiktig (har en perleaktig glans), fargeløs til blek 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrike

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Tyskland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEΕ A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tāl.: +36 1 231 0493

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal LDA

Tel: +351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com**Sverige**

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

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 administrering

Disse instruksjonene om administrering inneholder informasjon om hvordan du skal sette en injeksjon med Qoyvolma fra et hetteglass.

Les disse instruksjonene om administrering før du bruker Qoyvolma. **Du må ikke sette en injeksjon på deg selv eller noen andre før du har blitt vist hvordan du skal sette en injeksjon med Qoyvolma fra et hetteglass.** Helsepersonell kan vise deg eller din omsorgsperson hvordan du skal klargjøre, måle opp dosen og sette injeksjonen med Qoyvolma på riktig måte, før du gjør det selv for første gang. Ta vare på disse instruksjonene om administrering. Kontakt helsepersonell om du har noen spørsmål.

Qoyvolma brukes hos voksne og barn som er 6 år eller eldre.

Dette hetteglasset med Qoyvolma er kun til engangsbruk. Det inneholder 45 mg Qoyvolma til injeksjon under huden (subkutan injeksjon).

Viktig informasjon

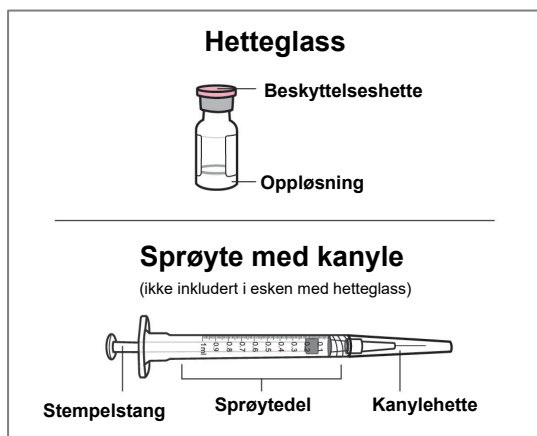
- Les alle instruksjonene nøye før du bruker Qoyvolma.
- Spør helsepersonell om hvor ofte du skal sette injeksjoner med legemidlet.
- Før du starter, må du kontrollere esken for å være sikker på at det er riktig dose.
 - Hvis dosen din er 45 mg eller mindre, vil du få ett hetteglass med 45 mg.
 - Hvis dosen din er 90 mg, vil du få to hetteglass med 45 mg, og **du må sette to injeksjoner, den ene rett etter den andre.**
- **Hos barn og ungdom (6 til 17 år)** er det anbefalt at Qoyvolma administreres av eller under tilsyn av en voksen.
- Barn med pediatrik psoriasis som veier mindre enn 60 kg, trenger en dose som er lavere enn 45 mg.
- Bruk alltid sprøyten du fikk med fra apoteket, for å være sikker på at du måler opp riktig mengde av Qoyvolma-legemidlet.
- Sjekk utløpsdatoen på hetteglasset og esken. Legemidlet skal ikke brukes hvis utløpsdatoen er passert. Ring lege eller apoteket for å få hjelp hvis utløpsdatoen er passert.
- Sjekk hetteglasset for eventuelle partikler eller misfarging. Oppløsningen i hetteglasset skal være klar til svakt ugjennomsiktig og fargeløs til lys gul med få hvite partikler.
- **Ikke** bruk Qoyvolma hvis legemidlet er frosset, misfarget, uklart eller inneholder store partikler. Bruk et nytt hetteglass.
- Hetten skal ikke settes tilbake på kanylen. Dette er for å unngå stikkskader.
- Kast den brukte sprøyten og kanylen(e) umiddelbart etter bruk.
- **Ikke** bruk et hetteglass med Qoyvolma mer enn én gang, selv om det er legemiddel igjen i hetteglasset. Når det er stukket hull i gummipropfen, kan Qoyvolma bli kontaminert av skadelige bakterier som kan forårsake en infeksjon hvis innholdet brukes flere ganger. Kast derfor ubrukt Qoyvolma etter at du har satt injeksjonen.
- Kast hetteglass med Qoyvolma på en sikker måte etter bruk.
- Qoyvolma er kun til subkutan bruk. **Ikke** injiser Qoyvolma i en vene.
- **Ikke** bland Qoyvolma med andre injeksjonsvæsker.

Oppbevaring av Qoyvolma

- Oppbevar ubrukt hetteglass med Qoyvolma i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
 - Om nødvendig kan individuelle hetteglass oppbevares ved romtemperatur i opptil 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 15 dager i originalemballasjen for å beskytte mot lys. Kast hetteglasset hvis det ikke brukes innen 15 dager ved oppbevaring i romtemperatur.
- Hetteglass med Qoyvolma skal oppbevares i kjøleskapet i originalemballasjen for å beskytte mot lys.
- **Ikke** ta ut hetteglasset med Qoyvolma fra originalemballasjen under oppbevaring.

- **Ikke** rist hetteglasset med Qoyvolma på noe som helst tidspunkt.
- Risting av hetteglasset kan skade Qoyvolma-legemidlet. Hvis hetteglasset er blitt ristet, skal det **ikke** brukes. Bruk et nytt hetteglass.
- **Ikke** varm opp hetteglasset med Qoyvolma.
- **Ikke** frys hetteglasset med Qoyvolma.
- **Ikke** sett hetteglasset med Qoyvolma i direkte sollys.
- **Hetteglasset med Qoyvolma og alle legemidler skal oppbevares utilgjengelig for barn.**
Inneholder små deler.

Terminologiforklaring (se figur A)



Figur A

Forberedelser før injeksjon av Qoyvolma

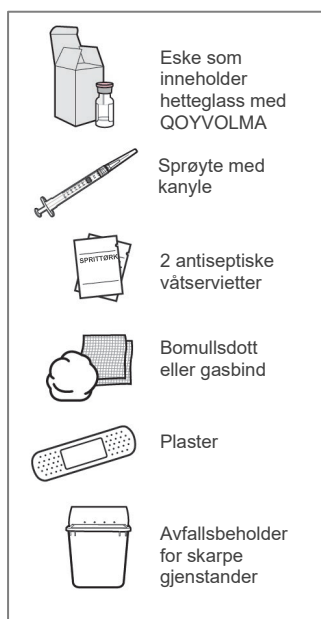
1. Finn frem utstyr som skal brukes til injeksjonen.

- Gjør klar en ren, flat overflate, f.eks. et bord eller en benk der det er godt arbeidslys.
- Åpne kjøleskapet og ta ut esken som inneholder hetteglasset med Qoyvolma. Ta ut den mengden du trenger for å administrere foreskrevet dose.
- Kontroller at du har følgende utstyr (se **figur B**):
 - eske som inneholder hetteglasset med Qoyvolma

Ikke inkludert i esken:

- sprøyte med kanyle
- 2 spritservietter
- bomullsdott eller gasbind
- plaster
- avfallsbeholder for skarpe gjenstander

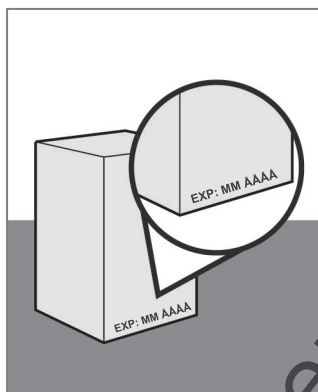
Merk: Du kan trenge en resept for å få sprøyter med påmonterte kanyler fra apoteket.



Figur B

2. Kontroller utløpsdatoen på esken (se figur C).

- **Ikke** bruk legemidlet hvis utløpsdatoen er passert. Returner hele pakningen til apoteket hvis utløpsdatoen er passert.

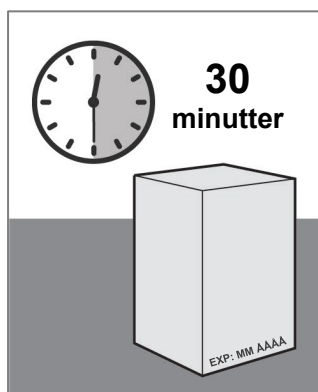


Figur C

3. Vent i 30 minutter.

- Apne kjøleskapet og ta ut esken med hetteglasset med Qoyvolma.
 - La esken ligge i romtemperatur i 30 minutter ved 20 °C til 25 °C for å varme seg opp (se figur D).
- **Ikke** varm hetteglasset ved hjelp av varmekilder som varmt vann eller mikrobølgeovn.

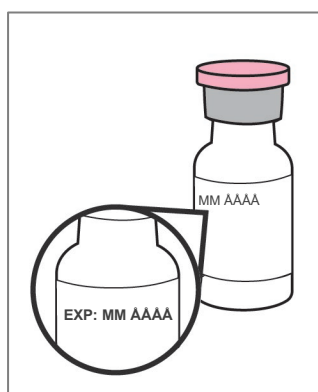
- Hvis hetteglasset ikke oppnår romtemperatur, kan dette føre til at injeksjonen føles ukomfortabel, og det kan være vanskelig å injisere.



Figur D

4. Inspiser hetteglasset med Qoyvolma.

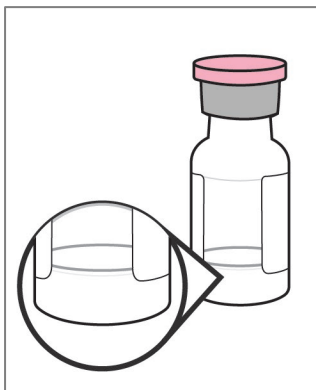
- Sjekk hetteglasset og forsikre deg om at du har riktig legemiddel (Qoyvolma) og dose.
- Sjekk hetteglasset og se til at det ikke er sprukket eller skadet.
 - **Ikke** bruk hetteglasset hvis det har falt i gulvet eller er blitt skadet.
- Kontroller utløpsdatoen på etiketten til hetteglasset (se **figur E**).
 - **Ikke** bruk Qoyvolma hvis utløpsdatoen er passert.



Figur E

5. Inspiser legemidlet.

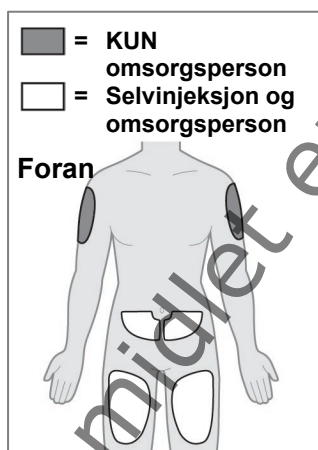
- a. Se på legemidlet i hetteglasset, og kontroller at væsken er klar til svakt gjennomsiktig og fargeløs til lys gul. (se **figur F**).
- **Ikke** bruk Qoyvolma hvis væsken er misfarget eller uklar, eller hvis den inneholder synlige flak eller partikler.



Figur F

6. Velg et egnet injeksjonssted (se figur G).

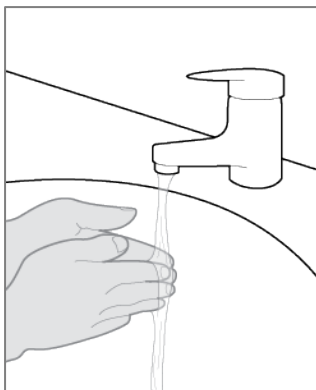
- a. Du kan sette injeksjonen i:
- øvre lår
 - nedre del av magen, bortsett fra et område på 5 cm rundt navlen
 - yttersiden av overarmen hvis du er omsorgsperson
 - **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerket hud eller områder der huden er øm, rød, hard eller har sår/rifter. Ikke bruk områder av huden som viser tegn på psoriasis, hvis mulig.
 - **Ikke** injiser gjennom klærne.
- b. Velg et nytt injeksjonssted for hver nye injeksjon, minst 2,5 cm fra forrige injeksjonssted.



Figur G

7. Vask hendene.

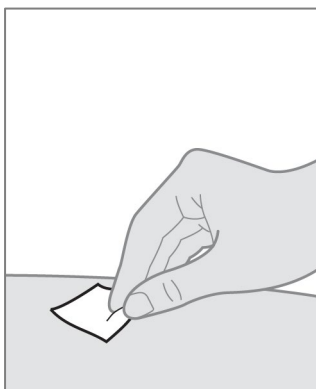
- a. Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem grundig (se **figur H**).



Figur H

8. Rens injeksjonsstedet.

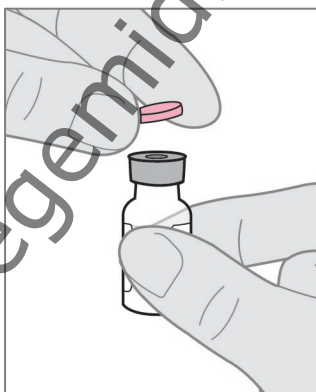
- a. Rens huden på injeksjonsstedet med en spritserviett ved bruk av en sirkelbevegelse (se **figur I**).
- La huden tørke før du setter injeksjonen. **Ikke** ta på eller blås på injeksjonsstedet igjen før du skal sette injeksjonen.



Figur I

9. Fjern beskyttelseshetten fra hetteglasset.

- a. Fjern beskyttelseshetten fra hetteglasset med Qoyvolma (se **figur J**).
- **Ikke** fjern gummiproppen.



Figur J

10. Vask gummiproppen.

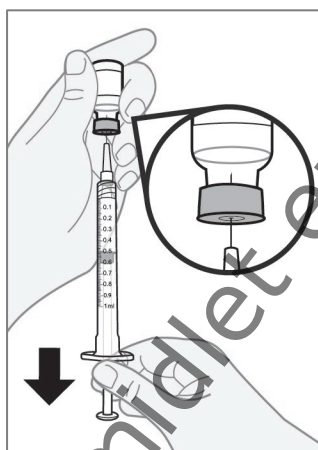
- a. Vask gummiproppen med en spritserviett, og la den tørke.
 - **Ikke** ta på gummiproppen etter at du har vasket den.
- b. Sett hetteglasset på et flatt underlag.

11. Fjern kanylehetten fra sprøyten.

- a. Hold midt på sprøyten med nålen pekende bort fra deg, og trekk kanylehetten rett av sprøyten.
- b. Kast kanylehetten umiddelbart i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 19. Kast Qoyvolma**).
 - **Ikke** sett på hetten igjen på sprøyten.
 - **Ikke** ta på kanylen eller la kanylen komme i kontakt med andre flater. Da kan det oppstå stikkskader.
 - **Ikke** bruk sprøyten hvis den faller ned uten at kanylehetten er på. Hvis dette skjer, kan du ringe lege, sykepleier eller helsepersonell for å få ytterligere instruksjoner.

12. Trekk ut riktig dose.

- a. Før kanylen gjennom gummiproppen på hetteglasset.
- b. La kanylen stå i hetteglasset, og snu både sprøyten og hetteglasset opp ned (hetteglasset øverst).
- c. Hold sprøyten og hetteglasset godt i den ene hånden. Pass på at kanylespissen går ned i væsken.
 - Det er viktig at kanylespissen alltid er i væsken. Dette forhindrer at det dannes luftbobler i sprøyten.
- d. Bruk den andre hånden til å dra i stempelstangen for å fylle sprøyten med væskemengden som er foreskrevet av legen din (se **figur K**).
 - Fyll sprøyten til den svarte enden på stempelet er på linje med merket som samsvarer med den foreskrevne dosen.

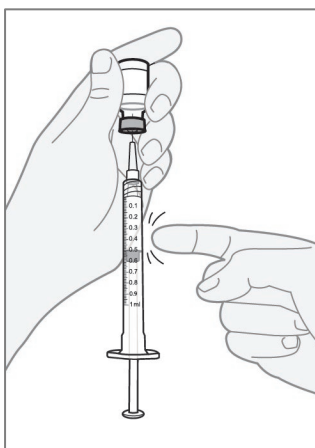


Figur K

13. Se etter luftbobler.

- **Ikke** fjern kanylen fra hetteglasset.
- a. Hold sprøyten med kanylen pekende opp for å se om den har luftbobler inni.
 - b. Hvis det er luftbobler, banker du forsiktig på siden av sprøyten til luftboblene stiger opp mot øverste del av sprøyten (se **figur L**).

- c. Trykk på stempelstangen til alle luftboblene (men ikke væsken) er fjernet.
- **Ikke** legg ned sprøyten eller la kanylen komme i kontakt med andre flater.

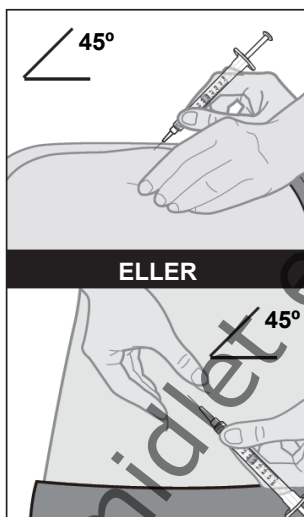


Figur L

Sett injeksjonen med Qoyvolma

14. Sett inn kanylen på injeksjonsstedet.

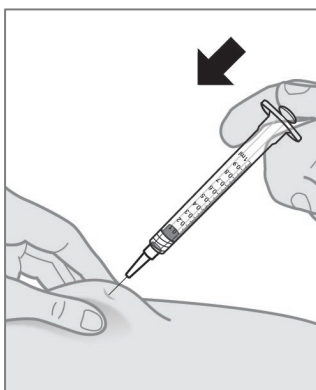
- a. Hold sprøytedelen i den ene hånden mellom tommel og pekefinger (se **figur M**). Bruk den andre hånden til å forsiktig klemme sammen renset hud mellom tommelen og pekefingeren. **Ikke** klem for hardt. *Merk:* Det er viktig at du klemmer sammen huden for å sikre at du setter injeksjonen under huden (i fettvevet), men ikke noe dypere (i muskelen).
- b. Med en rask “pilkastlignende” bevegelse, setter du kanylen helt inn i hudfolden med en vinkel på 45 grader (se **figur M**).
- **Ikke trekk stempelstangen tilbake på noe som helst tidspunkt.**



Figur M

15. Sett injeksjonen.

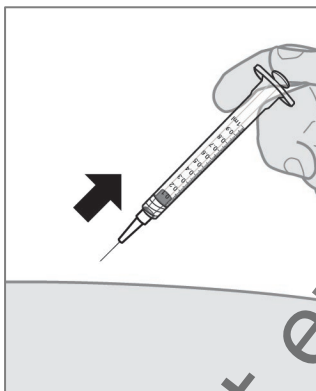
- a. Når kanylen er satt inn, kan du bruke tommelen til å sakte og jevnt skyve stempelstangen helt til bunnen av sprøytedelen. Fortsett med å klemme huden forsiktig sammen.
- Pass på at du har injisert all Qoyvolma-væsken (se **figur N**).



Figur N

16. Fjern sprøyten fra injeksjonsstedet.

- a. Når sprøyten er tom, kan du slippe opp huden og flytte sprøyten rolig bort fra injeksjonsstedet. (se **figur O**).
- **Ikke** sett hetten på igjen på den brukte kanylen. Hvis du prøver å sette på igjen den brukte kanylen, kan dette føre til en stikkskade.
 - **Ikke** bruk sprøyten om igjen.
 - **Ikke** gni på injeksjonsstedet.



Figur O

Etter injeksjonen

17. Behandle injeksjonsstedet.

- Trykk forsiktig en spritserviett over injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen. Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt. Hvis det oppstår blødninger, kan du trykke en bomullsdott eller gasbind over injeksjonsstedet og holde på plass i 10 sekunder. Sett et lite plaster over injeksjonsstedet om nødvendig.

18. Hvis dosen din krever 2 injeksjoner, skal den andre injeksjonen settes UMIDDELBART.

- Hvis dosen er 90 mg, vil du få to hetteglass på 45 mg. Du må sette den andre injeksjonen rett etter den første.
- a. Gjenta **trinn 5–17** for den andre injeksjonen med et nytt hetteglass.
 - Velg et annet sted til den andre injeksjonen.

19. Kast Qoyvolma.

- a. Legg den brukte sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk (se **figur P**).
- **Ikke** kast sprøyten i husholdningsavfallet. Hvis du ikke har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en oppbevaringsboks som kan lukkes og som er punksjonssikker.
- Av hensyn til din og andres sikkerhet og helse, må kanyler og brukte sprøyter aldri brukes på nytt. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
- 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.



Figur P

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Qoyvolma er og hva det brukes mot

Hva Qoyvolma er

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

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

Hva Qoyvolma brukes mot

Qoyvolma 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
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt - hos voksne

Plakkpsoriasis

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

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

Qoyvolma 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 responderer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Qoyvolma for å:

- redusere symptomene på 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 Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Qoyvolma

Bruk ikke Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Qoyvolma. 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 i nærheten av noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Qoyvolma. 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

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

Fortell legen din før du bruker Qoyvolma:

- **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 Qoyvolma 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)** – risikoen for kreft kan 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 ustekinumab har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for at sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.

- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om ustekinumab 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 Qoyvolma.

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

Qoyvolma 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 eller ulcerøs kolitt siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- dersom du fikk Qoyvolma mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma under graviditet.
- Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Qoyvolma og i minst 15 uker etter den siste Qoyvolma-behandlingen.
- Ustekinumab kan overføres til det ufødte barnet. Dersom du fikk Qoyvolma under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Qoyvolma 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 til barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Qoyvolma 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 Qoyvolma – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Qoyvolma inneholder polysorbat 80

Qoyvolma inneholder 0,02 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhhet. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Qoyvolma

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

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

Hvor mye Qoyvolma skal gis

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

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Anbefalt startdosen er 45 mg Qoyvolma. 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, og deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Qoyvolma bli gitt av legen din gjennom et drypp i en vene i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Qoyvolma etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma som skal injiseres for å få riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av din kroppsvekt på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Et hetteglass på 45 mg er tilgjengelig for barn som trenger mindre enn en full dose på 45 mg.
- Dersom du veier mindre enn 60 kg, er den anbefalte dosen 0,75 mg Qoyvolma per kg kroppsvekt.
- Dersom du veier 60 kg til 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Qoyvolma.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Qoyvolma.
- 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 Qoyvolma bli gitt av legen din gjennom et drypp i en vene i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Qoyvolma etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Qoyvolma gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Qoyvolma

- Qoyvolma gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller sykepleier injisere Qoyvolma.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Qoyvolma selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Qoyvolma.

- Se "Instruksjoner for administrasjon" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Qoyvolma 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 Qoyvolma

Hvis du har brukt eller fått for mye Qoyvolma, kontakt lege eller apotek umiddelbart. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Qoyvolma

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

Dersom du avbryter behandling med Qoyvolma

Det er ikke farlig å slutte å bruke Qoyvolma. Hvis du slutter kan symptomene dine 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:
 - o vansker med å puste eller svelge
 - o lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
 - o 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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 tegnene symptomene på infeksjon. Dette kan være tegn 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 Qoyvolma 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 leddsmarter
- 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 leddsmarter (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 leddsmarter).

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 Qoyvolma

- 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 Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Noter datoen da den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 31 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte sprøyten med Qoyvolma. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten 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 Qoyvolma ser ut og innholdet 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.

Qoyvolma er kun 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 Qoyvolma

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Qoyvolma ser ut og innholdet i pakningen

Qoyvolma er en klar til svakt ugjennomsiktig (har en perleaktig glans), fargeløs til blek gul injeksjonsvæske. Oppløsningen kan inneholde noen få små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrike

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Tyskland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH

Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal

LDA

Tel: +351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

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

Ved starten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med din første injeksjon. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Qoyvolma selv. Dersom dette skjer, vil du få opplæring i hvordan du injiserer Qoyvolma. Snakk med legen din dersom du har spørsmål om hvordan du skal gi deg selv en injeksjon.

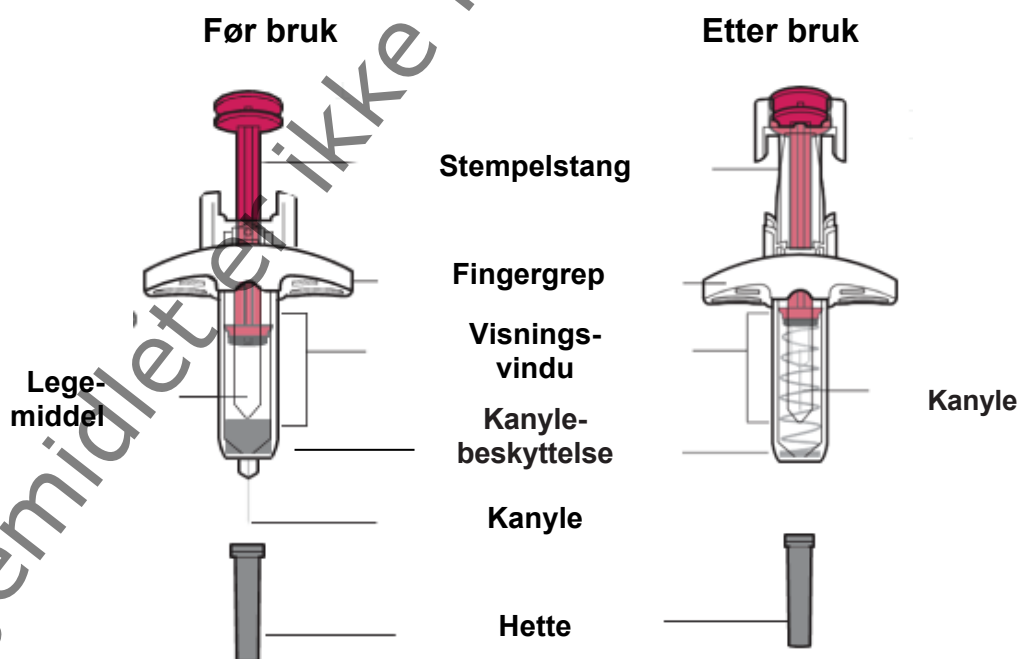
Viktig informasjon

- **Ikke** åpne den forseglede esken før du er klar til å bruke den ferdigfylte sprøyten.
- **Ikke** fjern hetten før rett før du gir injeksjonen.
- **Ikke** bland Qoyvolma med andre injeksjonsvæsker.
- Den ferdigfylte sprøyten kan ikke gjenbrukes. Kast den brukte ferdigfylte sprøyten umiddelbart etter bruk, i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 14. Kast Qoyvolma**).

Oppbevaring av Qoyvolma

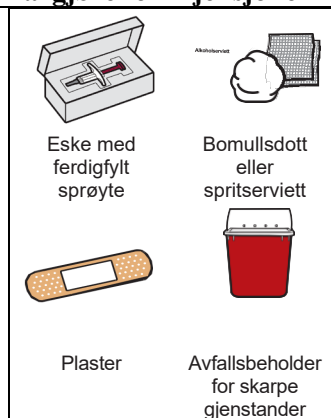
- **Oppbevar den ferdigfylte sprøyten utilgjengelig for barn.** Inneholder små deler.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C. **Skal ikke** fryses.
- Oppbevar dette legemidlet forseglet inne i esken for å beskytte det mot lys.
- Ved behov kan en ferdigfylt sprøyte med Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.
- Noter datoen for når den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet for første gang, i feltet på ytteresken.
- Når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap **én gang** og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato.
- **Ikke** rist ferdigfylte sprøyter med Qoyvolma. Kraftig risting kan skade legemidlet.
- **Ikke** bruk legemidlet dersom det har blitt ristet kraftig.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom den har blitt mistet.

Deler av den ferdigfylte sprøyten (se figur A)



Figur A

Klargjøre for injeksjonen



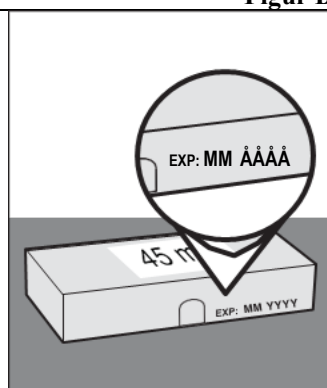
Figur B

1. Samle sammen det du trenger for injeksjonen

- Forbered en ren, flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.
- Ta esken(e) som inneholder den eller de ferdigfylte sprøytene som trengs for å administrere den forskrevne dosen, ut av kjøleskapet.
- Sørg for at du har følgende utstyr (se **figur B**):
 - Eske med ferdigfylt sprøyte

Ikke inkludert i esken:

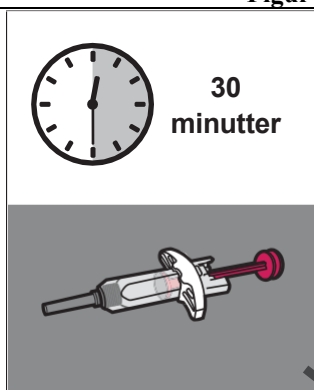
- Bomullsdott eller gasbind
- Plaster
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander
- Spritserviett



Figur C

2. Sjekk utløpsdatoen på esken (se figur C).

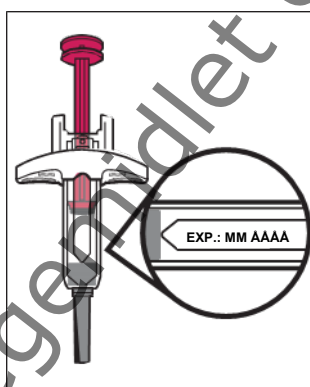
- **Skal ikke** brukes dersom utløpsdatoen er utgått. Dersom utløpsdatoen er utgått, skal hele pakningen returneres til apoteket.



Figur D

3. Vent i 30 minutter.

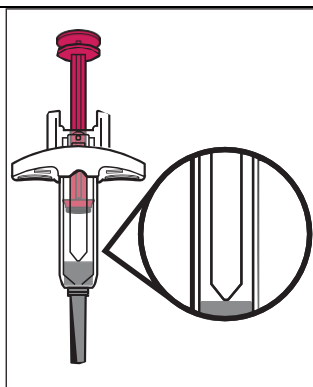
- Åpne esken. Ta tak i sprøytesylinderen og løft den ferdigfylte sprøyten ut av esken.
- La den ferdigfylte sprøyten ligge utenfor esken i omtrent 30 minutter i romtemperatur (20 °C til 25 °C) slik at den varmes opp (se **figur D**).
 - Dette vil la væsken nå en behagelig temperatur for injeksjon (romtemperatur).
 - **Ikke** varm opp den ferdigfylte sprøyten ved bruk av varmekilder som for eksempel varmt vann eller en mikrobølgeovn.
 - **Ikke** hold i stempelstangen eller hetten.
 - **Ikke** trekk tilbake stempelstangen på noe tidspunkt.



Figur E

4. Inspiser den ferdigfylte sprøyten.

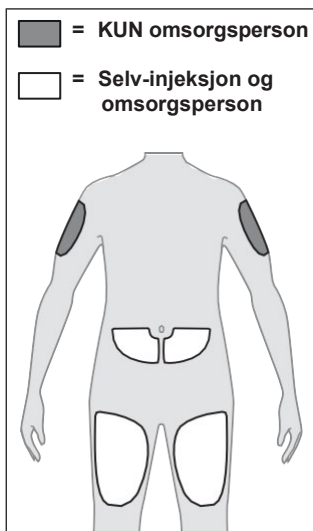
- Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at du har riktig legemiddel (Qoyvolma) og dosering.
- Kontroller de ferdigfylte sprøytene for å sikre at antall ferdigfylte sprøyter og styrke er riktig:
 - Dersom dosen din er 45 mg, vil du få en 45 mg ferdigfylt sprøyte med Qoyvolma.
 - Dersom dosen din er 90 mg, vil du få to 45 mg ferdigfylte sprøyter med Qoyvolma, og du må gi deg selv to injeksjoner. Velg to forskjellige steder for disse injeksjonene (f.eks. en injeksjon i høyre lår og den andre injeksjonen i venstre lår), og gi injeksjonene rett etter hverandre.
- Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at den ikke er sprukket eller skadet.
- Kontroller utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (se **figur E**).
 - **Skal ikke** brukes dersom utløpsdatoen har utgått.
 - **Ikke** rist den ferdigfylte sprøyten.



Figur F

5. Inspiser legemidlet.

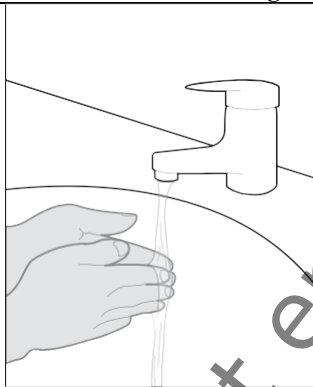
- Se på legemidlet og bekreft at væsken er klar til litt ugjennomsiktig og fargeløs til blekt gul (se **figur F**).
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom væsken er misfarget eller uklar.
 - Du kan se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur G

6. Velg et passende injeksjonssted (se figur G).

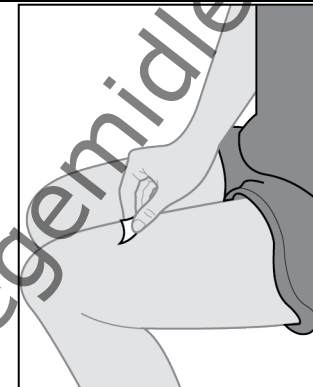
- Du kan injisere i
 - øvre del av lårene
 - nedre del av magen, bortsett fra et område på 5 cm rundt navlen
 - yttersiden av overarmen dersom du er omsorgsperson
 - **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder der huden er øm, rød, hard eller dersom du har sår i huden. Hvis mulig, ikke bruk områder av huden som viser tegn på psoriasis.
 - **Ikke** injiser gjennom klærne dine.
- Velg et annet injeksjonssted for hver nye injeksjon minst 2,5 cm unna området som ble brukt til den forrige injeksjonen.



Figur H

7. Vask hendene dine.

- Vask hendene med såpe og vann og tørk dem grundig (se **figur H**).

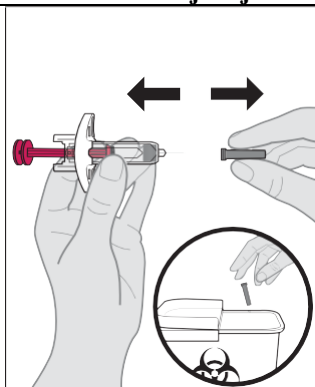


Figur I

8. Rengjør injeksjonsstedet.

- Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett ved å bruke en sirkulær bevegelse (se **figur I**).
- La huden tørke før du injiserer.
 - **Ikke** blås på eller berør injeksjonsstedet igjen før du setter injeksjonen.

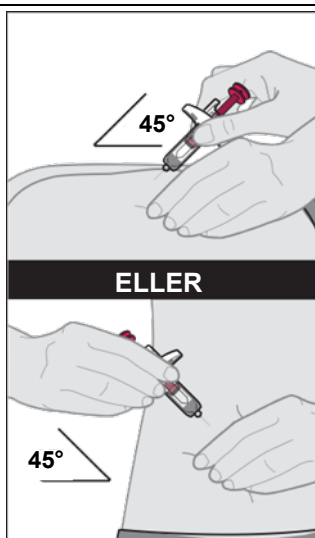
Administrere injeksjonen



Figur J

9. Fjern hetten.

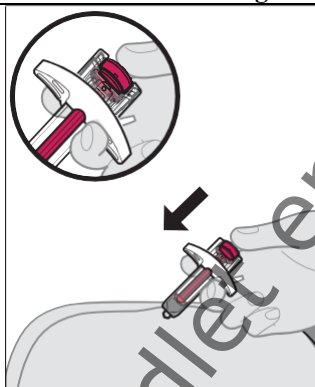
- Fjern kanyledekselet når du er klar til å injisere Qoyvolma, ved å holde sylindren til den ferdigfylte sprøyten i én hånd mellom tommel og pekefinger (se **figur J**).
 - Ikke** hold i stempelstangen mens du fjerner hetten.
 - Du kan se en luftboble i den ferdigfylte sprøyten eller noen dråper væske på kanylespissen. Dette er normalt.
- Kast hetten umiddelbart i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 14** og **figur J**).
 - Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du mister den uten at kanyledekselet er på plass. Hvis dette skjer, kontakt legen din eller apoteket.
 - Injisér dosen umiddelbart etter at du har fjernet kanyledekselet.
 - Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte sprøyten.
 - Ikke** berør kanylen. Det kan føre til stikkskade.



Figur K

10. Injisér den ferdigfylte sprøyten på injeksjonsstedet.

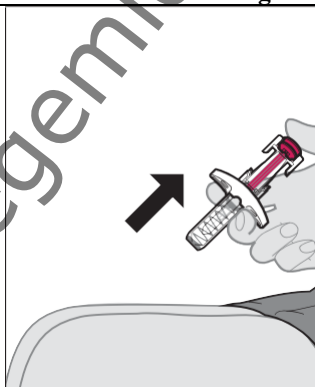
- Hold hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten i én hånd mellom tommel og pekefinger.
- Bruk den andre hånden til å klype den rengjorte huden forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. **Ikke** klyp for hardt.
Merk: Det er viktig å klype huden for å sikre at du injiserer under huden (inn i fettområdet), men ikke dypere (inn i muskler).
- Med en rask og stikkende bevegelse setter du kanylen helt inn i hudfolden i en 45-graders vinkel (se **figur K**).
 - Trekk aldri stempelstangen tilbake.**



Figur L

11. Gi injeksjonen.

- Etter at kanylen er stukket inn, kan du slutte å klype.
- Skyv stempelstangen langsomt **helt ned** til hele dosen med legemiddel blir injisert og sprøyten er tom (se **figur L**).
 - Ikke** endre posisjonen til den ferdigfylte sprøyten etter at injeksjonen har startet.
 - Dersom stempelstangen ikke trykkes helt inn, vil ikke kanyleskyttelsen komme frem og dekke kanylen når den tas ut av huden.



Figur M

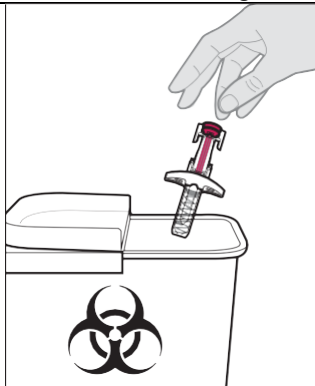
12. Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet.

- Etter at den ferdigfylte sprøyten er tom, og mens kanylen tas ut, fjerner du kanylen langsomt ved å løfte tommelen fra stempelstangen til kanylen er helt dekket av kanyleskyttelsen (se **figur M**).
 - Dersom kanylen ikke er dekket, må du være forsiktig når du kaster sprøyten (se **trinn 14. Kast Qoyvolma**).
 - Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten på nytt.
 - Ikke** gni på injeksjonsstedet.

Etter injeksjonen

13. Stell injeksjonsstedet.

- a. Dersom det oppstår blødninger, skal du behandle injeksjonsstedet ved å trykke forsiktig, ikke gni, en bomullsdott eller gasbind på stedet og sette på et plaster om nødvendig.



Figur N

14. Kast Qoyvolma.

- a. Legg den brukte ferdigfylte sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk (se **figur N**).
- b. Ikke kast den ferdigfylte sprøyten i husholdningsavfallet.
- Dersom du ikke har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som er lukkbar og punksjonssikker.
 - Av hensyn til din og andres sikkerhet og helse må kanyler og brukte sprøyter aldri brukes på nytt. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
 - 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.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Qoyvolma er og hva det brukes mot

Hva Qoyvolma er

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

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

Hva Qoyvolma brukes mot

Qoyvolma 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
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt - hos voksne

Plakkpsoriasis

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

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

Qoyvolma 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 responderer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Qoyvolma for å:

- redusere symptomene på 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 Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Qoyvolma

Bruk ikke Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Qoyvolma. 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 i nærheten av noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Qoyvolma. 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

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

Fortell legen din før du bruker Qoyvolma:

- **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 Qoyvolma 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)** –risikoen for kreft kan 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 ustekinumab har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at

- sannsynligheten for at sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.
- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om ustekinumab 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 Qoyvolma.

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

Qoyvolma 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 eller ulcerøs kolitt siden det ikke har blitt undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- dersom du fikk Qoyvolma mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma under graviditet.
- Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Qoyvolma og i minst 15 uker etter den siste Qoyvolma-behandlingen.
- Ustekinumab kan overføres til det ufødte barnet. Dersom du fikk Qoyvolma under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Qoyvolma 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 til barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Qoyvolma 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 Qoyvolma – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Qoyvolma inneholder polysorbat 80

Qoyvolma inneholder 0,04 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhet. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Qoyvolma

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

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

Hvor mye Qoyvolma skal gis

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

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Anbefalt startdosen er 45 mg Qoyvolma. 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, og deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Qoyvolma bli gitt av legen din gjennom et drypp i en vene i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Qoyvolma etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Qoyvolma 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 Qoyvolma som skal injiseres for å få riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av din kroppsvekt på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Et hetteglass på 45 mg er tilgjengelig for barn som trenger mindre enn en full dose på 45 mg.
- Dersom du veier mindre enn 60 kg, er den anbefalte dosen 0,75 mg Qoyvolma per kg kroppsvekt.
- Dersom du veier 60 kg til 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Qoyvolma.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Qoyvolma.
- 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 Qoyvolma bli gitt av legen din gjennom et drypp i en vene i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Qoyvolma etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Qoyvolma gis hver 8. uke etter den første injeksjonen under huden. Legen vil bestemme når du skal få neste dose.

Hvordan gis Qoyvolma

- Qoyvolma gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller sykepleier injisere Qoyvolma.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Qoyvolma selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Qoyvolma.
- Se "Instruksjoner for administrasjon" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om

hvordan Qoyvolma 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 Qoyvolma

Hvis du har brukt eller fått for mye Qoyvolma, kontakt lege eller apotek umiddelbart. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Qoyvolma

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

Dersom du avbryter behandling med Qoyvolma

Det er ikke farlig å slutte å bruke Qoyvolma. Hvis du slutter kan symptomene dine 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:
 - o vansker med å puste eller svelge
 - o lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
 - o 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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 tegnene på infeksjon. Dette kan være tegn 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 Qoyvolma 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 tretthet
- svimmelhet
- hodepine
- kløe (pruritus)
- rygg-, muskel- og leddsmarter
- 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 hudblærer, 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 (erytroderm psoriasis).
- Betennelse i små blodårer, som kan gi hudutslett med små røde eller lilla klumper, feber eller leddsmarter (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 Qoyvolma

- 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 Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Noter datoen da den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet i det åpne feltet på ytteremballasjen. Når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 31 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte sprøyten med Qoyvolma. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten 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 Qoyvolma ser ut og innholdet 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.

Qoyvolma er kun 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 Qoyvolma

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylt sprøyte inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Qoyvolma ser ut og innholdet i pakningen

Qoyvolma er en klar til svakt ugjennomsiktig (har en perleaktig glans), fargeløs til blek gul injeksjonsvæske. Oppløsningen kan inneholde noen få små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrike

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Tyskland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Tel: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tāl.: +36 1 231 0493

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: + 36 1 231 0493

PortugalCELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA

Tel: +351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com**Sverige**

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>.

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

Ved starten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med din første injeksjon. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Qoyvolma selv. Dersom dette skjer, vil du få opplæring i hvordan du injiserer Qoyvolma. Snakk med legen din dersom du har spørsmål om hvordan du skal gi deg selv en injeksjon.

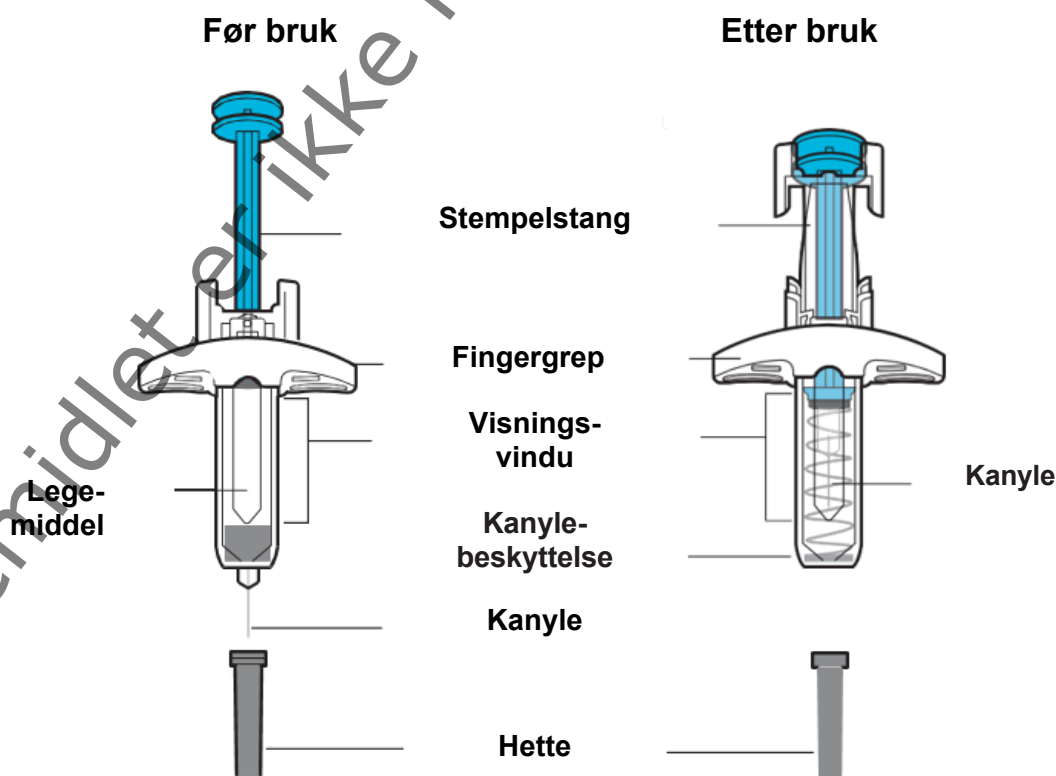
Viktig informasjon

- **Ikke** åpne den forseglede esken før du er klar til å bruke den ferdigfylte sprøyten.
- **Ikke** fjern hetten før rett før du gir injeksjonen.
- **Ikke** bland Qoyvolma med andre injeksjonsvæsker.
- Den ferdigfylte sprøyten kan ikke gjenbrukes. Kast den brukte ferdigfylte sprøyten umiddelbart etter bruk, i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 14. Kast Qoyvolma**).

Oppbevaring av Qoyvolma

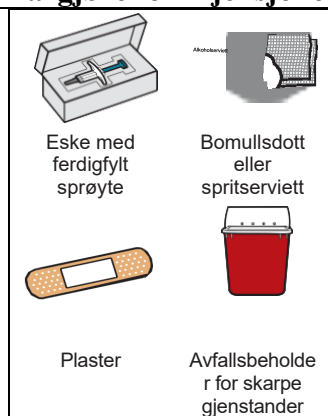
- **Oppbevar den ferdigfylte sprøyten utilgjengelig for barn.** Inneholder små deler.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C. **Skal ikke** fryses.
- Oppbevar dette legemidlet forseglet inne i esken for å beskytte det mot lys.
- Ved behov kan en ferdigfylt sprøyte med Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.
- Noter datoen for når den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet for første gang, i feltet på ytteresken.
- Når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap **én gang** og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato.
- **Ikke** rist ferdigfylte sprøyter med Qoyvolma. Kraftig risting kan skade legemidlet.
- **Ikke** bruk legemidlet dersom det har blitt ristet kraftig.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom den har blitt mistet.

Deler av den ferdigfylte sprøyten (se figur A)



Figur A

Klargjøre for injeksjonen



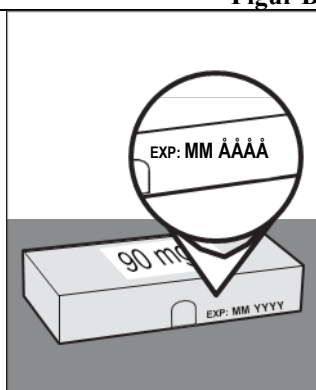
Figur B

1. Samle sammen det du trenger for injeksjonen

- Forbered en ren, flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.
- Ta esken(e) som inneholder den eller de ferdigfylte sprøytene som trengs for å administrere den forskrevne dosen, ut av kjøleskapet.
- Sørg for at du har følgende utstyr (se **figur B**):
 - Eske med ferdigfylt sprøyte

Ikke inkludert i esken:

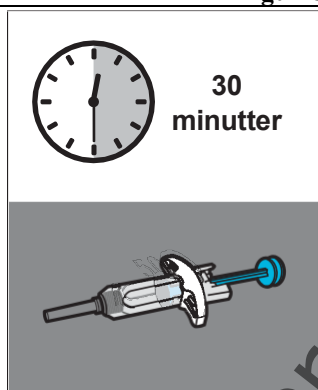
- Bomullsdott eller gasbind
- Plaster
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander
- Spritserviett



Figur C

2. Sjekk utløpsdatoen på esken (se figur C).

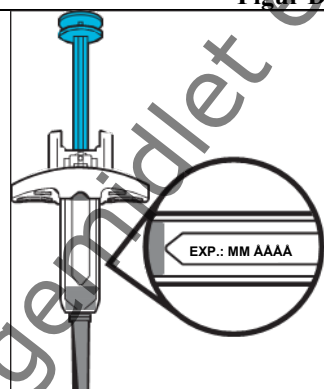
- **Skal ikke** brukes dersom utløpsdatoen er utgått. Dersom utløpsdatoen er utgått, skal hele pakningen returneres til apoteket.



Figur D

3. Vent i 30 minutter.

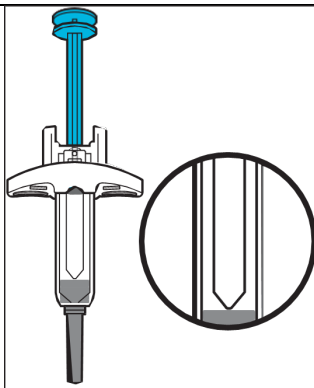
- Åpne esken. Ta tak i sprøytesylindren og løft den ferdigfylte sprøyten ut av esken.
- La den ferdigfylte sprøyten ligge utenfor esken i omtrent 30 minutter i romtemperatur (20 °C til 25 °C) slik at den varmes opp (se **figur D**).
 - Dette vil la væsken nå en behagelig temperatur for injeksjon (romtemperatur).
 - **Ikke** varm opp den ferdigfylte sprøyten ved bruk av varmekilder som for eksempel varmt vann eller en mikrobølgeovn.
 - **Ikke** hold i stempelstangen eller hetten.
 - **Ikke** trekk tilbake stempelstangen på noe tidspunkt.



Figur E

4. Inspiser den ferdigfylte sprøyten.

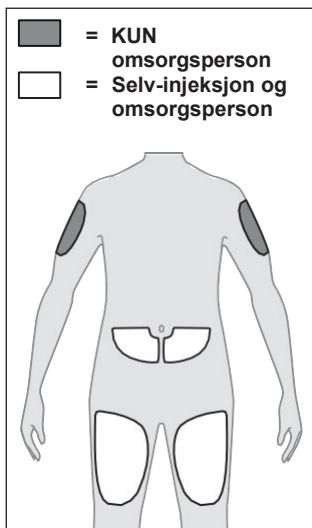
- Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at du har riktig legemiddel (Qoyvolma) og dosering.
- Kontroller de ferdigfylte sprøytene for å sikre at antall ferdigfylte sprøyter og styrke er riktig:
 - Dersom dosen din er 90 mg vil du få en 90 mg ferdigfylt sprøyte med Qoyvolma.
- Se på den ferdigfylte sprøyten og sørg for at den ikke er sprukket eller skadet.
- Kontroller utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte sprøyten (se **figur E**).
 - **Skal ikke** brukes dersom utløpsdatoen har utgått.
 - **Ikke** rist den ferdigfylte sprøyten.



Figur F

5. Inspiser legemidlet.

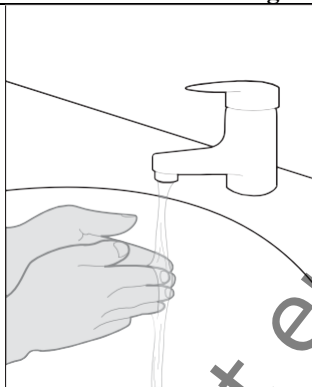
- Se på legemidlet og bekreft at væsken er klar til litt ugjennomsiktig og fargeløs til blekt gul (se **figur F**).
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom væsken er misfarget eller uklar.
 - Du kan se luftbobler i væsken. Dette er normalt.



Figur G

6. Velg et passende injeksjonssted (se figur G).

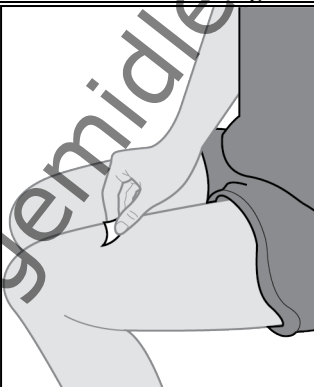
- Du kan injisere i
 - øvre del av lårene
 - nedre del av magen, bortsett fra et område på 5 cm rundt navlen
 - yttersiden av overarmen dersom du er omsorgsperson
 - **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder der huden er øm, rød, hard eller dersom du har sår i huden. Hvis mulig, ikke bruk områder av huden som viser tegn på psoriasis.
 - **Ikke** injiser gjennom klærne dine.
- Velg et annet injeksjonssted for hver nye injeksjon minst 2,5 cm unna området som ble brukt til den forrige injeksjonen.



Figur H

7. Vask hendene dine.

- Vask hendene med såpe og vann og tørk dem grundig (se **figur H**).

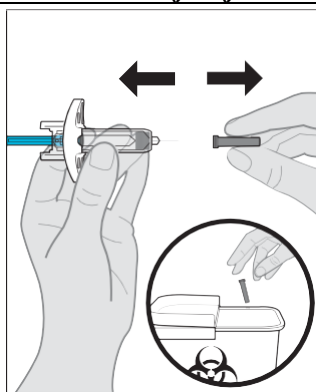


Figur I

8. Rengjør injeksjonsstedet.

- Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett ved å bruke en sirkulær bevegelse (se **figur I**).
- La huden tørke før du injiserer.
 - **Ikke** blås på eller berør injeksjonsstedet igjen før du setter injeksjonen.

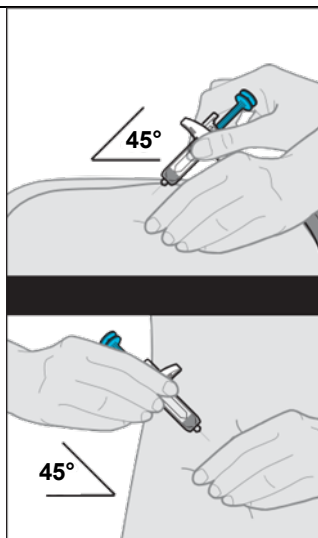
Administrere injeksjonen



Figur J

9. Fjern hetten.

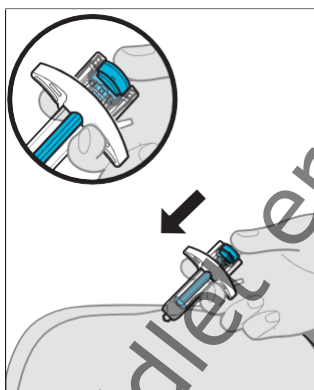
- Fjern kanyledekselet når du er klar til å injisere Qoyvolma, ved å holde sylindren til den ferdigfylte sprøyten i én hånd mellom tommel og pekefinger (se **figur J**).
 - Ikke** hold i stempelstangen mens du fjerner hetten.
 - Du kan se en luftboble i den ferdigfylte sprøyten eller noen dråper væske på kanylespissen. Dette er normalt.
- Kast hetten umiddelbart i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 14** og **figur J**).
 - Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du mister den uten at kanyledekselet er på plass. Hvis dette skjer, kontakt legen din eller apoteket.
 - Injisér dosen umiddelbart etter at du har fjernet kanyledekselet.
 - Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte sprøyten.
 - Ikke** berør kanylen. Det kan føre til stikkskade.



Figur K

10. Injisér den ferdigfylte sprøyten på injeksjonsstedet.

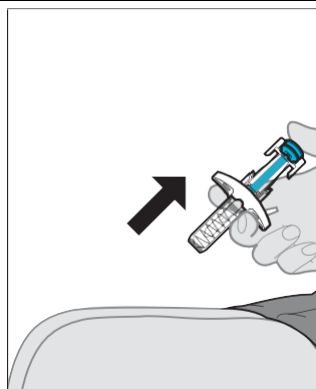
- Hold hoveddelen av den ferdigfylte sprøyten i én hånd mellom tommel og pekefinger.
- Bruk den andre hånden til å klype den rengjorte huden forsiktig mellom tommelen og pekefingeren. **Ikke** klyp for hardt.
Merk: Det er viktig å klype huden for å sikre at du injiserer under huden (inn i fettområdet), men ikke dypere (inn i muskler).
- Med en rask og stikkende bevegelse setter du kanylen helt inn i hudfolden i en 45-graders vinkel (se **figur K**).
 - Trekk aldri stempelstangen tilbake.**



Figur L

11. Gi injeksjonen.

- Etter at kanylen er stukket inn, kan du slutte å klype.
- Skyv stempelstangen langsomt **helt ned** til hele dosen med legemiddel blir injisert og sprøyten er tom (se **figur L**).
 - Ikke** endre posisjonen til den ferdigfylte sprøyten etter at injeksjonen har startet.
 - Dersom stempelstangen ikke trykkes helt inn, vil ikke kanylebeskyttelsen komme frem og dekke kanylen når den tas ut av huden.



Figur M

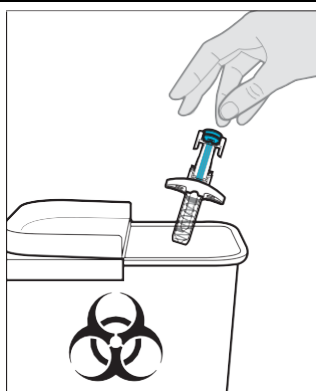
12. Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet.

- a. Etter at den ferdigfylte sprøyten er tom, og mens kanylen tas ut, fjerner du kanylen langsomt ved å løfte tommelen fra stempelstangen til kanylen er helt dekket av kanylebeskyttelsen (se **figur M**).
 - Dersom kanylen ikke er dekket, må du være forsiktig når du kaster sprøyten (se **trinn 14. Kast Qoyvolma**).
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten på nytt.
 - **Ikke** gni på injeksjonsstedet.

Etter injeksjonen

13. Stell injeksjonsstedet.

- a. Dersom det oppstår blødninger, skal du behandle injeksjonsstedet ved å trykke forsiktig, ikke gni, en bomullsdott eller gasbind på stedet og sette på et plaster om nødvendig.



Figur N

14. Kast Qoyvolma.

- a. Legg den brukte ferdigfylte sprøyten i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk (se **figur N**).
- b. Ikke kast den ferdigfylte sprøyten i husholdningsavfallet.
 - Dersom du ikke har en avfallsbeholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som er lukkbar og punksjonssikker.
 - Av hensyn til din og andres sikkerhet og helse må kanyler og brukte sprøyter aldri brukes på nytt. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.
 - 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.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Qoyvolma er og hva det brukes mot

Hva Qoyvolma er

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

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

Hva Qoyvolma brukes mot

Qoyvolma administrert ved bruk av en ferdigfylt penn brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- plakkpsoriasis - hos voksne
- psoriasisartritt - hos voksne
- moderat til alvorlig Crohns sykdom - hos voksne
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt - hos voksne

Plakkpsoriasis

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

Qoyvolma administrert ved bruk av en ferdigfylt penn 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 responderer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Qoyvolma for å:

- redusere symptomene på 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 Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Qoyvolma

Bruk ikke Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Qoyvolma. 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 i nærheten av noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Qoyvolma. 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

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

Fortell legen din før du bruker Qoyvolma:

- **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 Qoyvolma 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)** –risikoen for kreft kan 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 ustekinumab har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for at sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.

- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om ustekinumab 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 Qoyvolma.

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

Qoyvolma ferdigfylt penn anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år med psoriasis eller Crohns sykdom siden den ikke har blitt testet 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 sprøyte eller hetteglass til barn som veier minst 40 kg med Crohns sykdom.

Qoyvolma anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år med psoriasisartritt eller ulcerøs kolitt eller hos barn med Crohns sykdom som veier mindre enn 40 kg siden det ikke har blitt testet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- dersom du fikk Qoyvolma mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma under graviditet.
- Hvis du er en kvinne i fertil alder anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Qoyvolma og i minst 15 uker etter den siste Qoyvolma-behandlingen.
- Ustekinumab kan overføres til det ufødte barnet. Dersom du fikk Qoyvolma under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Qoyvolma 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 til barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Qoyvolma 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 Qoyvolma – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Qoyvolma inneholder polysorbat 80

Qoyvolma inneholder 0,02 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhed. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Qoyvolma

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

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

Hvor mye Qoyvolma skal gis

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

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Anbefalt startdosen er 45 mg Qoyvolma. 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, og deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt

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

Hvordan gis Qoyvolma

- Qoyvolma gis som en injeksjon under huden (subkutant). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Qoyvolma for deg.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Qoyvolma selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Qoyvolma.
- Se "Instruksjoner for administrasjon" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Qoyvolma 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 Qoyvolma

Hvis du har brukt eller fått for mye Qoyvolma, kontakt lege eller apotek umiddelbart. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Qoyvolma

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 Qoyvolma

Det er ikke farlig å slutte å bruke Qoyvolma. Hvis du slutter kan symptomene dine 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:
 - o vansker med å puste eller svelge
 - o lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
 - o 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 Qoyvolma 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 underhudsyv (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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 tegnene på infeksjon. Dette kan være tegn 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 Qoyvolma 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. 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 psoriasisssymptomene (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 Qoyvolma

- 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 Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Den ferdig fylte pennen skal oppbevares i originalemballasjen 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 utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast pennen dersom den ikke brukes innen 31 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte pennen med Qoyvolma. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten 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 Qoyvolma ser ut og innholdet 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.

Qoyvolma er kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i den ferdigfylte 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 Qoyvolma

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Qoyvolma ser ut og innholdet i pakningen

Qoyvolma er en klar til svakt ugjennomsiktig (har en perleaktig glans), fargeløs til blek gul injeksjonsvæske. Oppløsningen kan inneholde noen få små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. Det leveres som en eske med en enkeltdose i en 1 ml ferdigfylt penn. Hver ferdigfylte penn inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrike

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49

55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Tyskland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl.: +36 1 231 0493

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}>

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

Ved starten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med din første injeksjon. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Qoyvolma selv. Dersom dette skjer, vil du få opplæring i hvordan du injiserer Qoyvolma. Snakk med legen din dersom du har spørsmål om hvordan du skal gi deg selv en injeksjon.

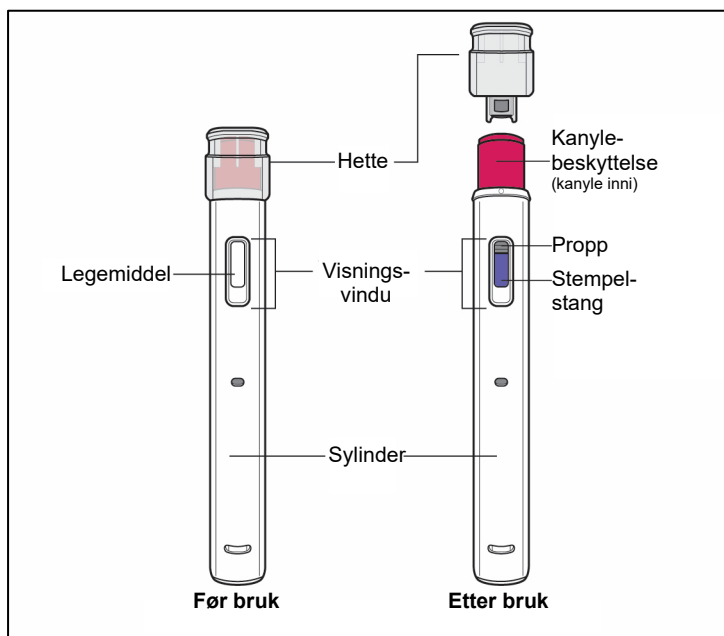
Viktig informasjon

- Bruk den ferdigfylte pennen **kun hvis** helsepersonell har gitt deg opplæring i den riktige måten å klargjøre og gi injeksjonen på. **Ikke prøv å gi deg selv injeksjon før du har fått opplæring av legen.**
- **Ikke bruk den ferdigfylte pennen flere ganger.**
- **Ikke** åpne den forseglede esken før du er klar til å bruke den ferdigfylte pennen.
- **Ikke** fjern hetten før rett før du gir injeksjonen.
- **Ikke** bland Qoyvolma med andre injeksjonsvæsker.
- **Ikke** bruk hvis den ferdigfylte pennen har sprekker eller er skadet.
- **Ikke** bruk legemidlet hvis det har gått ut på dato.
- **Ikke** del den ferdigfylte pennen med noen.
- Den ferdigfylte pennen kan ikke brukes på nytt. Kast den brukte ferdigfylte pennen umiddelbart etter bruk, i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 15. Kast den ferdigfylte pennen**).

Oppbevaring av den ferdigfylte pennen

- **Oppbevar den ferdigfylte pennen utilgjengelig for barn.** Dette produktet inneholder små deler.
- Oppbevar den ferdigfylte pennen i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Den ferdigfylte pennen **skal ikke** fryses.
- Ved behov kan en ferdigfylt penn med Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Pennen skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.
- Noter datoen for når de ferdigfylte pennene tas ut av kjøleskapet for første gang, i feltet på ytteresken.
- Når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan produktet settes tilbake i kjøleskap **én gang** og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato.
- Oppbevar dette legemidlet forseglet inne i esken for å beskytte det mot lys.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis den har ligget ute i direkte sollys.
- **Ikke** rist ferdigfylte pinner med Qoyvolma. Kraftig risting kan skade legemidlet.
- **Ikke** bruk legemidlet dersom det har blitt ristet.
- **Ikke** bruk dersom den ferdigfylte pennen har blitt mistet på en hard overflate.
- Hold alltid den ferdigfylte pennen tørr.

Deler av Qooyvolma ferdigfylt penn (se figur A)



Figur A

Klargjøre for injeksjonen

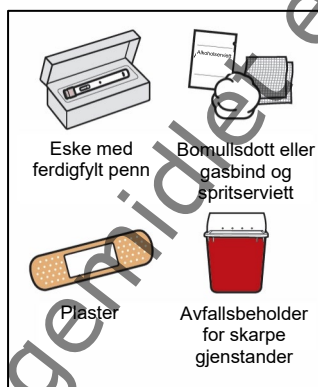
1. Samle utstyret du trenger til injeksjonen.

- Forbered en ren, flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.
- Ta esken(e) som inneholder den eller de ferdigfylte pennene, ut av kjøleskapet.
 - Avhengig av dosen som du har fått forskrevet av legen, kan det være nødvendig å klargjøre én eller flere pinner og injisere innholdet i alle.
- Sørg for at du har følgende utstyr (se figur B):

- Eske med ferdigfylt penn

Ikke inkludert i esken:

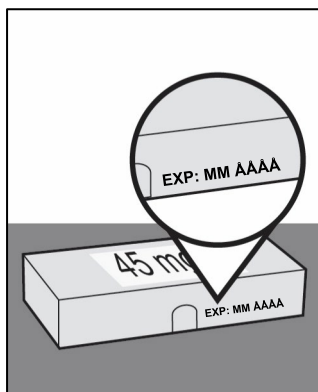
- Bomullsdott eller gasbind
- Spritserviett
- Plaster
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander



Figur B

2. Sjekk utløpsdatoen på esken (se figur C).

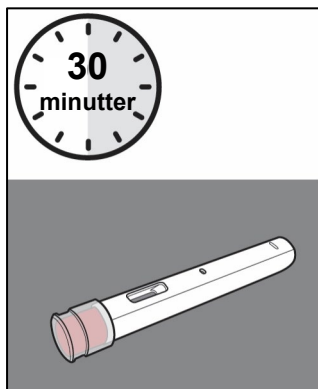
- Skal ikke brukes dersom utløpsdatoen er utgått. Dersom utløpsdatoen er utgått, skal hele pakningen returneres til apoteket.



Figur C

3. Vent i 30 minutter.

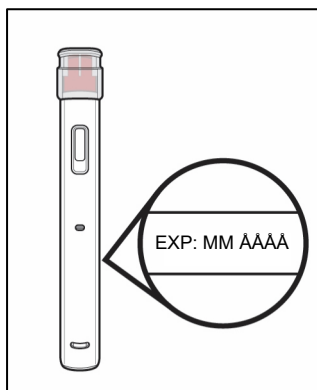
- Åpne esken og ta ut den ferdigfylte pennen.
- La den ferdigfylte pennen ligge i romtemperatur (20 °C til 25 °C) i omtrent 30 minutter slik at den varmes opp (se **figur D**).
 - Dette vil la væsken oppnå en behagelig temperatur for injeksjon (romtemperatur).
 - Ikke** varm opp den ferdigfylte pennen ved bruk av varmekilder som for eksempel varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur D

4. Inspiser den ferdigfylte pennen.

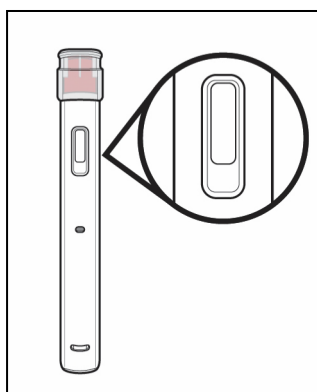
- Se på den ferdigfylte pennen og sørg for at du har riktig legemiddel (Qoyvolma) og dosering.
- Kontroller de ferdigfylte pennene for å sikre at antall ferdigfylte penner er riktig:
 - dersom dosen din er 45 mg, vil du få en 45 mg ferdigfylt penn med Qoyvolma.
 - **dersom dosen din er 90 mg, vil du få to 45 mg ferdigfylte penner med Qoyvolma, og du må gi deg selv to injeksjoner.** Velg to forskjellige steder for disse injeksjonene (f.eks. en injeksjon i høyre lår og den andre injeksjonen i venstre lår), og gi injeksjonene rett etter hverandre.
- Se på den ferdigfylte pennen og sørg for at den ikke er sprukket eller skadet.
- Kontroller utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte pennen (se **figur E**).
 - Ikke** rist den ferdigfylte pennen.
 - Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom
 - den har blitt mistet på en hard overflate
 - den har sprukket eller blitt skadet
 - den har gått ut på dato



Figur E

5. Inspiser legemidlet.

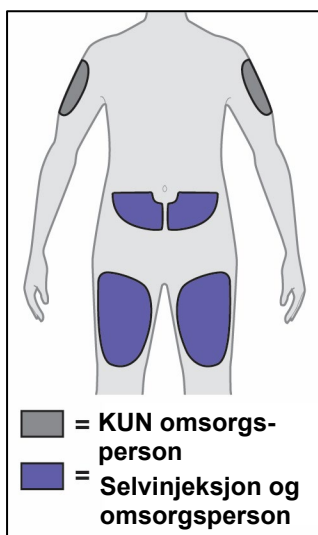
- a. Se på legemidlet og bekreft at væsken er klar til litt ugjennomsiktig og fargeløs til blekt gul (se **figur F**).
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis væsken er misfarget, uklar eller har store partikler.
 - Du kan se luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur F

6. Velg et injeksjonssted (se figur G).

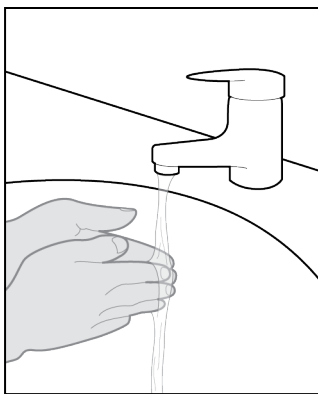
- a. Du kan injisere i
 - framsiden av øvre del av lårene
 - nedre del av magen, bortsett fra et område på 5 cm rundt navlen
 - yttersiden av overarmen dersom du er en omsorgsperson
- **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder der huden er øm, rød, hard eller dersom du har sår i huden. Hvis mulig, **ikke** bruk områder av huden som viser tegn på psoriasis.
- **Ikke** injiser gjennom klærne dine.
- b. Velg et annet injeksjonssted for hver nye injeksjon minst 2,5 cm unna området som ble brukt til den forrige injeksjonen.



Figur G

7. Vask hendene.

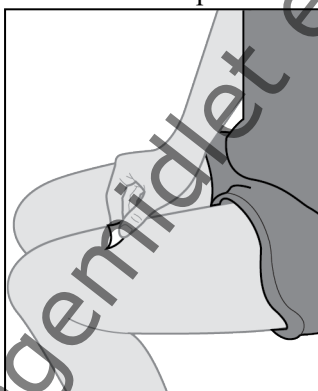
- Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem grundig (se **figur H**).



Figur H

8. Rengjør injeksjonsstedet.

- Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett ved å bruke en sirkulær bevegelse (se **figur I**).
- La huden tørke før du injiserer.
 - Ikke** blås på eller berør injeksjonsstedet igjen før du setter injeksjonen.



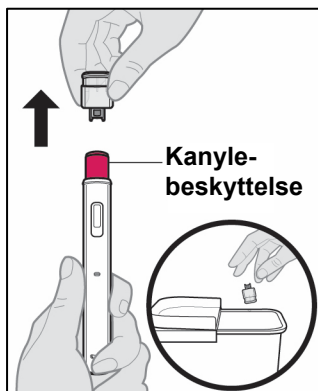
Figur I

Administrere injeksjonen

9. Fjern hetten

- Hold den ferdigfylte pennen i den ene hånden rundt sylindere med hetten vendt oppover. Trekk hetten varsomt rett av med den andre hånden (se **figur J**).

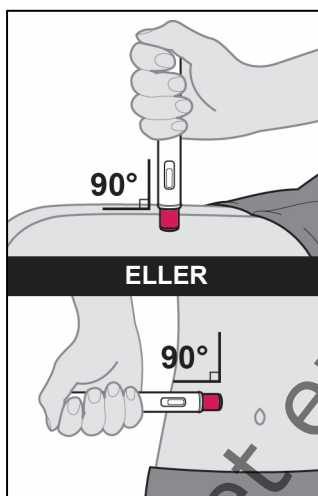
- **Ikke** ta av hetten før du er klar til å injisere.
 - Det er normalt å se å se noen dråper væske komme ut av kanylen.
 - **Ikke** ta på kanylen eller kanylebeskyttelsen. Det kan føre til en stikkskade, fordi kanylen er inni kanylebeskyttelsen.
 - **Injiser Qoyvolma innen 5 minutter av å ha tatt av hetten.**
 - **Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- b. Kast hetten umiddelbart i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 15** og **figur J**).



Figur J

10. Plasser den ferdigfylte pennen på injeksjonsstedet.

- Hold den ferdigfylte pennen så du kan se visningsvinduet.
- Plasser den ferdigfylte pennen over injeksjonsstedet i en 90-graders vinkel, uten å klype eller strekke huden (se **figur K**).



Figur K

11. Gi injeksjonen.

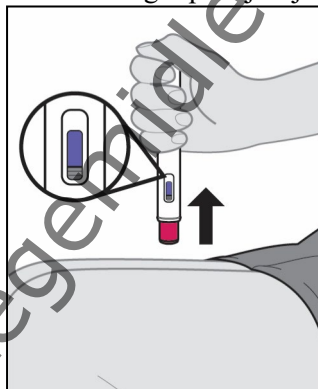
- Trykk den ferdigfylte pennen **godt** mot huden. Når injeksjonen starter, vil du høre det første «klikket» og den lyselilla stempelstangen begynner å fylle visningsvinduet (se **figur L**).
- Fortsett å holde den ferdigfylte pennen **godt** mot huden og hør etter det andre «klikket» (se **figur L**).
 - **Ikke** endre posisjonen på den ferdigfylte pennen etter at injeksjonen har startet.
- Etter at du har hørt det andre «klikket», skal du fortsette å holde den ferdigfylte pennen **godt** mot huden og **telle sakte til 5** for å forsikre deg om at du injiserer hele dosen.



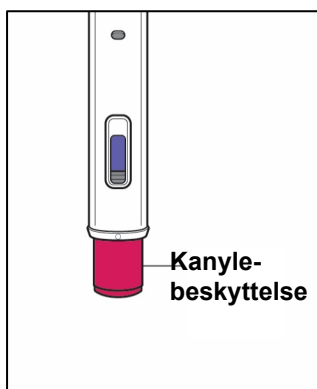
Figur L

12. Fjern den ferdigfylte pennen fra injeksjonsstedet.

- Se på den ferdigfylte pennen for å forsikre deg om at den lyselilla stempelstangen med den grå proppen fyller visningsvinduet helt.
 - Det kan hende du ser den grå proppen i visningsvinduet. Det er normalt.
 - Dersom visningsvinduet ikke har blitt helt lyselilla, eller dersom legemidlet fortsatt injiseres, betyr det at du ikke har fått en hel dose. Ring legen umiddelbart.
- Trekk den ferdigfylte pennen ut av huden (se **figur M**).
 - Etter at du trekker den ferdigfylte pennen ut av injeksjonsstedet, blir kanylen automatisk tildekket (se **figur N**). **Ikke** sett hetten på igjen.
 - Ikke** bruk den ferdigfylte pennen på nytt.
 - Ikke** gni på injeksjonsstedet.



Figur M



Figur N

13. Dersom dosen din krever 2 injeksjoner, skal du nå injisere den andre dosen.

- a. Dersom du får to 45 mg ferdigfylte penner til en 90 mg dose, skal du gjenta **Trinn 5-12** med en gang.
 - Sett injeksjonene rett etter hverandre.
 - **Velg et annet injeksjonssted for den andre injeksjonen.**

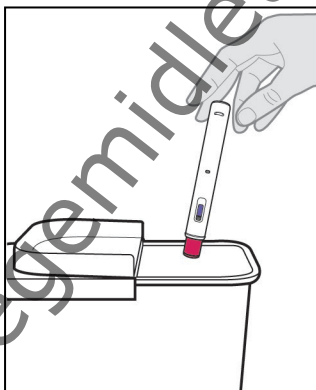
Etter injeksjonen

14. Stell injeksjonsstedet.

- a. Dersom det oppstår blødninger, skal du behandle injeksjonsstedet ved å trykke forsiktig, ikke gni, en bomullsdott eller gasbind på stedet og sette på et plaster om nødvendig.

15. Kast den ferdigfylte pennen.

- **Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- a. Kast den brukte ferdigfylte pennen i en beholder for skarpe gjenstander, i henhold til instruksene fra lege, sykepleier eller apotek (se **figur O**).
- b. Spritservietten og emballasjen kan kastes i vanlig husholdningsavfall.
- **Ikke** kast den ferdigfylte pennen i husholdningsavfallet.
 - Dersom du ikke har en beholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:
 - er laget av tykk og solid plast
 - kan lukkes med et tetsittende lokk som er punksjonssikkert slik at de skarpe gjenstandene ikke kan komme ut
 - står oppreist og stabilt under bruk
 - er lekkasjesikker og
 - godt merket for å advare om at det er farlig avfall inni beholderen.



Figur O

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Qoyvolma 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.

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

1. Hva Qoyvolma er og hva det brukes mot

Hva Qoyvolma er

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

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

Hva Qoyvolma brukes mot

Qoyvolma administrert ved bruk av en ferdigfylt penn brukes til å behandle følgende betennelsessykdommer:

- plakkpsoriasis - hos voksne
- psoriasisartritt - hos voksne
- moderat til alvorlig Crohns sykdom - hos voksne
- moderat til alvorlig ulcerøs kolitt - hos voksne

Plakkpsoriasis

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

Qoyvolma administrert ved bruk av en ferdigfylt penn 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 responderer godt nok på disse legemidlene, kan du bli gitt Qoyvolma for å:

- redusere symptomene på 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 Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

Ulcerøs kolitt

Ulcerøs kolitt er en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Qoyvolma for å redusere tegn og symptomer på sykdommen din.

2. Hva du må vite før du bruker Qoyvolma

Bruk ikke Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Qoyvolma. 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 i nærheten av noen som kan ha tuberkulose. Legen din vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Qoyvolma. 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

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

Fortell legen din før du bruker Qoyvolma:

- **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 Qoyvolma 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)** – risikoen for kreft kan 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 ustekinumab har ikke blitt studert. Det er likevel mulig at sannsynligheten for at sykdommer øker på grunn av et svakere immunforsvar.

- **dersom du har eller har hatt injeksjoner for å behandle allergier** – det er ikke kjent om ustekinumab 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 Qoyvolma.

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

Qoyvolma ferdigfylt penn anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år med psoriasis eller Crohns sykdom siden den ikke har blitt testet 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 sprøyte eller hetteglass til barn som veier minst 40 kg med Crohns sykdom.

Qoyvolma anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år med psoriasisartritt eller ulcerøs kolitt eller hos barn med Crohns sykdom som veier mindre enn 40 kg siden det ikke har blitt testet i denne aldersgruppen.

Andre legemidler, vaksiner og Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- dersom du fikk Qoyvolma mens du var gravid, skal du snakke med barnets lege om din behandling med Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma under graviditet.
- Hvis du er en kvinne i fertil alder, anbefales du å ikke bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon under behandling med Qoyvolma og i minst 15 uker etter den siste Qoyvolma-behandlingen.
- Ustekinumab kan overføres til det ufødte barnet. Dersom du fikk Qoyvolma under graviditeten, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Qoyvolma 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 til barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen dersom du fikk Qoyvolma 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 Qoyvolma

– ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Qoyvolma inneholder polysorbat 80

Qoyvolma inneholder 0,04 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhet. Dette tilsvarer 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Qoyvolma

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

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

Hvor mye Qoyvolma skal gis

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

Voksne som er 18 år eller eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

- Anbefalt startdosen er 45 mg Qoyvolma. 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, og deretter hver 12. uke. De etterfølgende dosene er som regel de samme som startdosen.

Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt

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

Hvordan gis Qoyvolma

- Qoyvolma gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller sykepleier injisere Qoyvolma.
- Du og legen din kan likevel bestemme at du injiserer Qoyvolma selv. I så fall vil du få opplæring om hvordan du selv kan injisere Qoyvolma.
- Se "Instruksjoner for administrasjon" i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Qoyvolma 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 Qoyvolma

Hvis du har brukt eller fått for mye Qoyvolma, kontakt lege eller apotek umiddelbart. Ta alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om det er tomt.

Dersom du har glemt å ta Qoyvolma

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

Dersom du avbryter behandling med Qoyvolma

Det er ikke farlig å slutte å bruke Qoyvolma. Hvis du slutter kan symptomene dine 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:
 - o vansker med å puste eller svelge
 - o lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet
 - o 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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 tegnene på infeksjon. Dette kan være tegn 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 Qoyvolma 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. 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 (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 Qoyvolma

- 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 Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Den ferdig fylte pennen skal oppbevares i originalemballasjen 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 utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan legemidlet settes tilbake i kjøleskap én gang og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato. Kast pennen dersom den ikke brukes innen 31 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist den ferdigfylte pennen med Qoyvolma. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet:

- Etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten 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 Qoyvolma ser ut og innholdet 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.

Qoyvolma er kun til engangsbruk. Ubrukt legemiddel som er igjen i den ferdigfylte 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 Qoyvolma

- Virkestoff er ustekinumab. Hver ferdigfylt penn inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Qoyvolma ser ut og innholdet i pakningen

Qoyvolma er en klar til svakt ugjennomsiktig (har en perleaktig glans), fargeløs til blek gul injeksjonsvæske. Oppløsningen kan inneholde noen få små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. Det leveres som en eske med en enkeltdose i en 1 ml ferdigfylt penn. Hver ferdigfylte penn inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Tilvirker

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Frankrike

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49

55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Tyskland

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <[MM/ÅÅÅÅ]>.

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

Ved starten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med din første injeksjon. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du kan injisere Qoyvolma selv. Dersom dette skjer, vil du få opplæring i hvordan du injiserer Qoyvolma. Snakk med legen din dersom du har spørsmål om hvordan du skal gi deg selv en injeksjon.

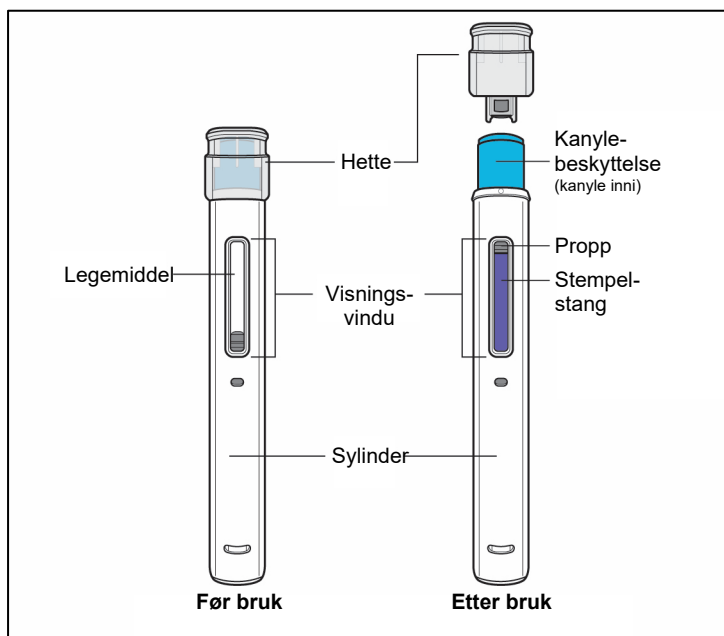
Viktig informasjon

- Bruk den ferdigfylte pennen **kun hvis** helsepersonell har gitt deg opplæring i den riktige måten å klargjøre og gi injeksjonen på. **Ikke prøv å gi deg selv injeksjon før du har fått opplæring av legen.**
- **Ikke bruk den ferdigfylte pennen flere ganger.**
- **Ikke** åpne den forseglede esken før du er klar til å bruke den ferdigfylte pennen.
- **Ikke** fjern hetten før rett før du gir injeksjonen.
- **Ikke** bland Qoyvolma med andre injeksjonsvæsker.
- **Ikke** bruk hvis den ferdigfylte pennen har sprekker eller er skadet.
- **Ikke** bruk legemidlet hvis det har gått ut på dato.
- **Ikke** del den ferdigfylte pennen med noen.
- Den ferdigfylte pennen kan ikke brukes på nytt. Kast den brukte ferdigfylte pennen umiddelbart etter bruk, i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 14. Kast den ferdigfylte pennen**).

Oppbevaring av den ferdigfylte pennen

- **Oppbevar den ferdigfylte pennen utilgjengelig for barn.** Dette produktet inneholder små deler.
- Oppbevar den ferdigfylte pennen i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- Den ferdigfylte pennen **skal ikke** fryses.
- Ved behov kan en ferdigfylt penn med Qoyvolma også oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkeltperiode på maksimalt 31 dager. Pennen skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys.
- Noter datoen for når de ferdigfylte pennene tas ut av kjøleskapet for første gang, i feltet på ytteresken.
- Når som helst før utløpet av denne 31-dagersperioden i romtemperatur kan produktet settes tilbake i kjøleskap **én gang** og oppbevares der til opprinnelig utløpsdato.
- Oppbevar dette legemidlet forseglet inne i esken for å beskytte det mot lys.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis den har ligget ute i direkte sollys.
- **Ikke** rist ferdigfylte pinner med Qoyvolma. Kraftig risting kan skade legemidlet.
- **Ikke** bruk legemidlet dersom det har blitt ristet.
- **Ikke** bruk dersom den ferdigfylte pennen har blitt mistet på en hard overflate.
- Hold alltid den ferdigfylte pennen tørr.

Deler av Qooyvolma ferdigfylt penn (se figur A)



Figur A

Klargjøre for injeksjonen

1. Samle utstyret du trenger til injeksjonen.

- Forbered en ren, flat overflate, for eksempel et bord eller benkeplate, i et godt opplyst område.
- Ta én eske som inneholder den ferdigfylte pennen, ut av kjøleskapet.
- Sørg for at du har følgende utstyr (se figur B):
 - Eske med ferdigfylt penn

Ikke inkludert i esken:

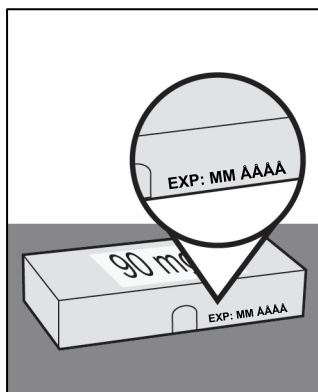
- Bomulldott eller gasbind
- Spritserviett
- Plaster
- Avfallsbeholder for skarpe gjenstander



Figur B

2. Sjekk utløpsdatoen på esken (se figur C).

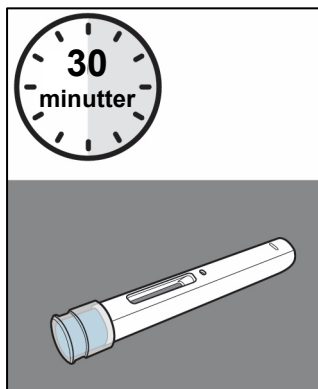
- Skal ikke brukes dersom utløpsdatoen er utgått. Dersom utløpsdatoen er utgått, skal hele pakningen returneres til apoteket.



Figur C

3. Vent i 30 minutter.

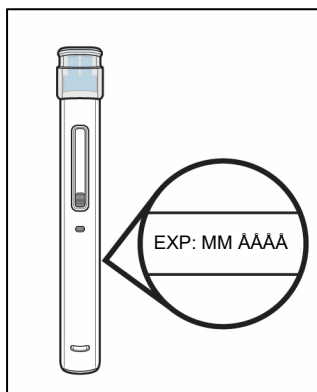
- Åpne esken og ta ut den ferdigfylte pennen.
- La den ferdigfylte pennen ligge i romtemperatur (20 °C til 25 °C) i omtrent 30 minutter slik at den varmes opp (se **figur D**).
 - Dette vil la væsken oppnå en behagelig temperatur for injeksjon (romtemperatur).
 - Ikke** varm opp den ferdigfylte pennen ved bruk av varmekilder som for eksempel varmt vann eller en mikrobølgeovn.



Figur D

4. Inspiser den ferdigfylte pennen.

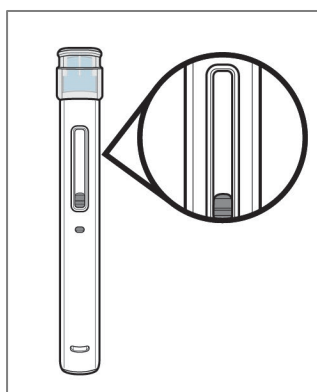
- Se på den ferdigfylte pennen og sørg for at du har riktig legemiddel (Qoyvolma) og dosering:
 - dersom dosen din er 90 mg, vil du få en 90 mg ferdigfylt penn med Qoyvolma.
- Se på den ferdigfylte pennen og sørg for at den ikke er sprukket eller skadet.
- Kontroller utløpsdatoen på etiketten til den ferdigfylte pennen (se **figur E**).
 - Ikke** rist den ferdigfylte pennen.
 - Ikke** bruk den ferdigfylte pennen dersom
 - den har blitt mistet på en hard overflate
 - den har sprukket eller blitt skadet
 - den har gått ut på dato



Figur E

5. Inspiser legemidlet.

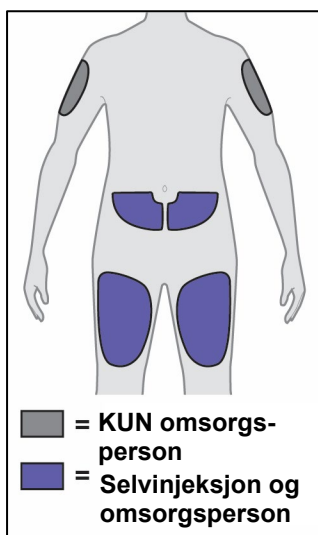
- a. Se på legemidlet og bekreft at væsken er klar til litt ugjennomsiktig og fargeløs til blekt gul (se **figur F**).
 - **Ikke** bruk den ferdigfylte pennen hvis væsken er misfarget, uklar eller har store partikler.
 - Du kan se luftbobler i væsken. Det er normalt.



Figur F

6. Velg et injeksjonssted (se figur G).

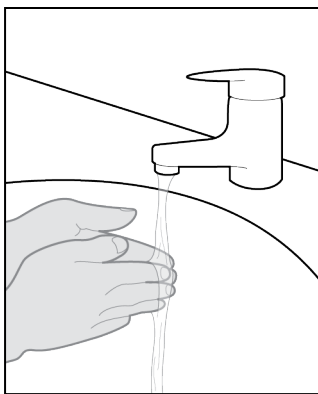
- a. Du kan injisere i
 - framsiden av øvre del av lårene
 - nedre del av magen, bortsett fra et område på 5 cm rundt navlen
 - yttersiden av overarmen dersom du er en omsorgsperson
- **Ikke** injiser i føflekker, arr, blåmerker eller områder der huden er øm, rød, hard eller dersom du har sår i huden. Hvis mulig, **ikke** bruk områder av huden som viser tegn på psoriasis.
- **Ikke** injiser gjennom klærne dine.
- b. Velg et annet injeksjonssted for hver nye injeksjon minst 2,5 cm unna området som ble brukt til den forrige injeksjonen.



Figur G

7. Vask hendene.

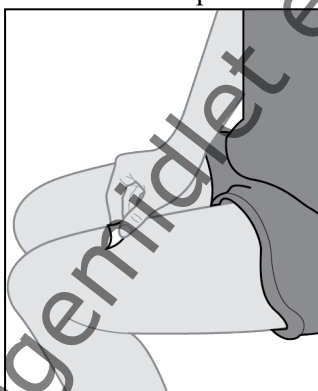
- Vask hendene med såpe og vann, og tørk dem grundig (se **figur H**).



Figur H

8. Rengjør injeksjonsstedet.

- Rengjør injeksjonsstedet med en spritserviett ved å bruke en sirkulær bevegelse (se **figur I**).
- La huden tørke før du injiserer.
 - Ikke** blås på eller berør injeksjonsstedet igjen før du setter injeksjonen.



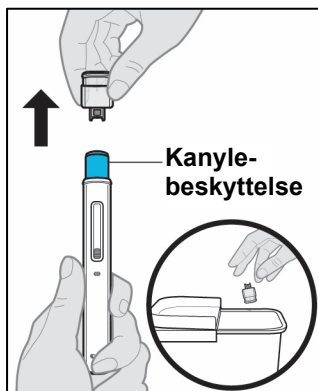
Figur I

Administrere injeksjonen

9. Fjern hetten

- Hold den ferdigfylte pennen i den ene hånden rundt sylindere med hetten vendt oppover. Trekk hetten varsomt rett av med den andre hånden (se **figur J**).

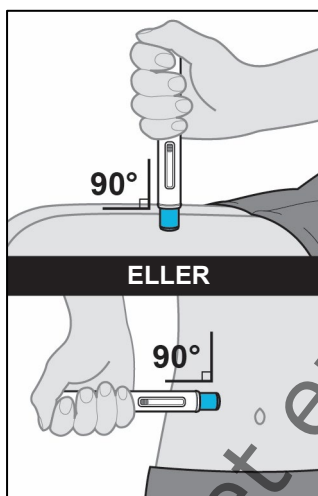
- **Ikke** ta av hetten før du er klar til å injisere.
 - Det er normalt å se å se noen dråper væske komme ut av kanylen.
 - **Ikke** ta på kanylen eller kanylebeskyttelsen. Det kan føre til en stikkskade, fordi kanylen er inni kanylebeskyttelsen.
 - **Injiser Qoyvolma innen 5 minutter av å ha tatt av hetten.**
 - **Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- b. Kast hetten umiddelbart i en avfallsbeholder for skarpe gjenstander (se **trinn 14** og **figur J**).



Figur J

10. Plasser den ferdigfylte pennen på injeksjonsstedet.

- Hold den ferdigfylte pennen så du kan se visningsvinduet.
- Plasser den ferdigfylte pennen over injeksjonsstedet i en 90-graders vinkel, uten å klype eller strekke huden (se **figur K**).



Figur K

11. Gi injeksjonen.

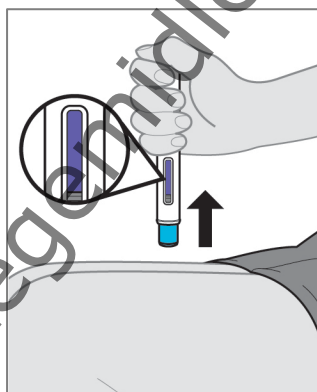
- Trykk den ferdigfylte pennen **godt** mot huden. Når injeksjonen starter, vil du høre det første «klikket» og den lyselilla stempelstangen begynner å fylle visningsvinduet (se **figur L**).
- Fortsett å holde den ferdigfylte pennen **godt** mot huden og hør etter det andre «klikket» (se **figur L**).
- Ikke** endre posisjonen på den ferdigfylte pennen etter at injeksjonen har startet.
- Etter at du har hørt det andre «klikket», skal du fortsette å holde den ferdigfylte pennen **godt** mot huden og **telle sakte til 5** for å forsikre deg om at du injiserer hele dosen.



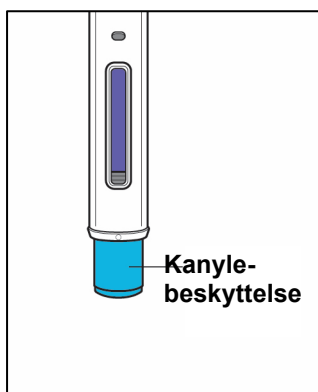
Figur L

12. Fjern den ferdigfylte pennen fra injeksjonsstedet.

- Se på den ferdigfylte pennen for å forsikre deg om at den lyselilla stempelstangen med den grå proppen fyller visningsvinduet helt.
 - Det kan hende du ser den grå proppen i visningsvinduet. Det er normalt.
 - Dersom visningsvinduet ikke har blitt helt lyselilla, eller dersom legemidlet fortsatt injiseres, betyr det at du ikke har fått en hel dose. Ring legen umiddelbart.
- Trekk den ferdigfylte pennen ut av huden (se **figur M**).
 - Etter at du trekker den ferdigfylte pennen ut av injeksjonsstedet, blir kanylen automatisk tildekket (se **figur N**). **Ikke** sett hetten på igjen.
 - Ikke** bruk den ferdigfylte pennen på nytt.
 - Ikke** gni på injeksjonsstedet.



Figur M



Figur N

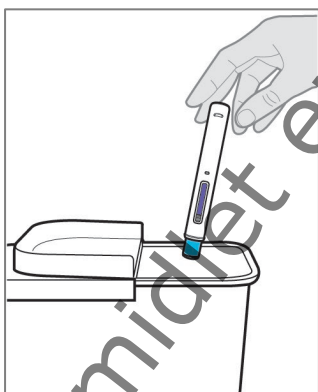
Etter injeksjonen

13. Stell injeksjonsstedet.

- a. Dersom det oppstår blødninger, skal du behandle injeksjonsstedet ved å trykke forsiktig, ikke gni, en bomullsdott eller gasbind på stedet og sette på et plaster om nødvendig.

14. Kast den ferdigfylte pennen.

- **Ikke** sett hetten tilbake på den ferdigfylte pennen.
- a. Kast den brukte ferdigfylte pennen i en beholder for skarpe gjenstander, i henhold til instruksene fra lege, sykepleier eller apotek (se **figur O**).
- b. Spritservietten og emballasjen kan kastes i vanlig husholdningsavfall.
- **Ikke** kast den ferdigfylte pennen i husholdningsavfallet.
 - Dersom du ikke har en beholder for skarpe gjenstander, kan du bruke en husholdningsbeholder som:
 - er laget av tykk og solid plast
 - kan lukkes med et tetsittende lokk som er punksjonssikkert slik at de skarpe gjenstandene ikke kan komme ut
 - står oppreist og stabilt under bruk
 - er lekkasjesikker og
 - godt merket for å advare om at det er farlig avfall inni beholderen



Figur O