

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

Usymro 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 fullstendig humant IgG1 κ monoklonalt antistoff til interleukin (IL)-12/23 fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i en CHO-cellelinje (ovarieceller fra kinesisk hamster).

Hjelpestoff med kjent effekt

Polysorbatinnhold

Usymro 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 0,40 mg/ml polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar, fargeløs til svakt gul med en pH på 5,7-6,3 og en osmolalitet på 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Crohns sykdom hos voksne

Usymro 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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Dosering

Voksne

Crohns sykdom

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

Infusjonsoppløsningen skal lages av det antall hetteglass med Usymro 130 mg som er spesifisert i tabell 1 (se pkt. 6.6 for tilberedning).

Tabell 1 Innledende intravenøs dosering av Usymro

Pasientens kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose ^a	Antall 130 mg Usymro 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 skal gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. For dosering av påfølgende subkutan doseringsregime kan du se pkt. 4.2 i preparatomtalen for Usymro injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

Eldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

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

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

Tabell 2 Innledende intravenøs dosering med Usymro

Pasientens kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose ^a	Antall 130 mg Usymro 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 preparatomtalen for Usymro injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

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

Administrasjonsmåte

Usymro 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 kan ha potensial til å øke risikoen for infeksjoner og reaktivere latente infeksjoner. Alvorlige bakterie-, 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 skal utvises forsiktighet når behandling med Usymro vurderes hos pasienter med kronisk infeksjon eller stadig tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.3).

Før igangsetting av behandling med Usymro bør det undersøkes om pasientene har tuberkulose. Usymro skal ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent tuberkulose skal igangsettes før administrering av Usymro. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før oppstart med Usymro hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose, der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får Usymro skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling.

Pasienter skal rådes til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer som indikerer tilstedeværelse av en infeksjon. Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, skal pasienten overvåkes nøye og Usymro skal ikke administreres før infeksjonen er borte.

Maligniteter

Immunsuppressive midler som ustekinumab har potensial 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 kutane og ikke-kutane maligniteter (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 malignitet eller som fortsetter behandling med ustekinumab etter at de har utviklet malignitet. Forsiktighet skal derfor utvises når det vurderes å bruke Usymro hos disse pasientene.

Alle pasienter, spesielt de over 60 år, pasienter som tidligere har fått langvarig immunsuppressiv behandling eller pasienter som tidligere har fått PUVA-behandling, skal 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 reaksjon eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon, skal hensiktsmessig behandling igangsettes og administrering av Usymro seponeres (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.

Respiratorisk

Tilfeller av allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni og ikke-infeksiøs organiserende pneumoni har blitt rapportert ved bruk av ustekinumab etter godkjenning. Kliniske funn omfattet hoste, dyspné og interstitielle infiltrater etter én til tre doser. Alvorlige utfall har omfattet respirasjonssvikt og langvarig sykehusopphold. Bedring har blitt 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 cerebrovaskulær hendelse, har blitt observert hos pasienter med psoriasis eksponert for ustekinumab i en observasjonsstudie etter markedsføring. Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom skal vurderes regelmessig under behandling med ustekinumab.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (f.eks. Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Usymro. Det er ikke gjort spesifikke studier med pasienter som nylig har fått vaksiner med levende virus eller bakterier. Det finnes ingen tilgjengelige data for overføring av sekundærinfeksjon fra levende vaksiner hos pasienter som får ustekinumab. Før vaksiner med levende virus eller bakterier skal behandling med Usymro seponeres i minst 15 uker etter siste dose og kan gjenopptas tidligst to uker etter vaksiner. 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-vaksinen) til spedbarn som har vært eksponert for ustekinumab *in utero*, anbefales ikke i løpet av de første tolv månedene etter fødsel, eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen (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 forutsatt at spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen.

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

Langtidsbehandling med Usymro 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 skal utvises når samtidig bruk av Usymro 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 Usymro 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 pasienters psoriasis bør leger være oppmerksomme på symptomer på erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt. Dersom slike symptomer oppstår, skal egnet behandling igangsettes. Usymro 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 igangsettes.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det ble ikke observert generelle forskjeller i effekt eller sikkerhet hos pasienter i alderen 65 år og eldre som fikk ustekinumab, sammenlignet med yngre pasienter i kliniske studier ved godkjente indikasjoner. Antallet pasienter som er 65 år og eldre, er imidlertid ikke tilstrekkelig til å fastslå om eldre responderer annerledes enn yngre pasienter. Ettersom det generelt er høyere forekomst av infeksjoner i den eldre populasjonen, skal det utvises forsiktighet ved behandling av eldre.

Natriuminnhold

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

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 10,4 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhed (130 mg/26 ml hetteglass). 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 Usymro.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksinen) til spedbarn som har vært eksponert for ustekinumab *in utero*, anbefales ikke i løpet av de første tolv månedene etter fødsel, eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen (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 forutsatt at spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen.

I de populasjonsfarmakokinetiske analysene 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 og levotyrosin). Det var ingen indikasjoner på interaksjon med disse samtidig administrerte legemidlene. Forutsetningen for denne analysen var at minst 100 pasienter (> 5 % av studiepopulasjonen) 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 med pasienter 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

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon 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 Usymro under graviditet.

Ustekinumab krysser 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-vaksinen) til spedbarn som har vært eksponert for ustekinumab *in utero*, anbefales ikke i løpet av de første tolv månedene etter fødsel, eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen (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 forutsatt at spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen.

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. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det på grunn av mulig risiko for bivirkninger av ustekinumab hos ammende spedbarn, tas en beslutning om ammingen skal opphøre under behandlingen og i opptil 15 uker etter behandlingen eller behandlingen med Usymro skal avsluttes.

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene av voksen psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt ved bruk av 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 alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4). Den generelle sikkerhetsprofilen var tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsdataene beskrevet ovenfor gjenspeiler eksponering for ustekinumab hos voksne i 14 fase II- og fase III-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, i tillegg til bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og 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 bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Liste over bivirkninger

Organklasser	Frekvens: Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: Øvre luftveisinfeksjon, 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: Ryggsmerter, myalgi, artralgi Svært sjeldne: Lupuslignende syndrom

Organklassesystem	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 pasientene som fikk ustekinumab og 1,34 for pasientene som fikk placebo. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,03 per pasientår med oppfølging for pasienter behandlet med ustekinumab (30 alvorlige infeksjoner i løpet av 930 pasientår med oppfølging) og 0,03 for pasienter som fikk placebo (15 alvorlige infeksjoner i løpet av 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 med oppfølging i gruppen som fikk ustekinumab, og raten for alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår med oppfølging i ustekinumabgruppen (289 alvorlige infeksjoner i løpet av 15 227 pasientår med oppfølging). Alvorlige infeksjoner inkluderte pneumoni, analabscess, cellulitt, divertikulitt, gastroenteritt og virusinfeksjoner.

Pasienter med latent tuberkulose som fikk samtidig behandling 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 for pasienter behandlet med ustekinumab (1 pasient i løpet av 929 pasientår med oppfølging), sammenlignet med 0,23 for placebogruppen (1 pasient i løpet av 434 pasientår med oppfølging). Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,43 per 100 pasientår med oppfølging for pasienter behandlet med ustekinumab (4 pasienter i løpet av 929 pasientår med oppfølging), sammenlignet med 0,46 for placebogruppen (2 pasient i løpet av 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 løpet av 15 205 pasientår med oppfølging (insidensen var 0,50 per 100 pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen). Insidensen av maligniteter rapportert hos ustekinumabgruppen var sammenlignbar med insidensen som er forventet i den generelle populasjonen (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 for pasienter behandlet med ustekinumab (69 pasienter i løpet av 15 165 pasientår med oppfølging). Forholdet mellom pasienter med basalcelle- versus plateepitelkreft (3:1) er sammenlignbart med forholdet som er 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 som fikk anbefalt dose 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 med pediatrike pasienter med moderat til alvorlige plakkpsoriasis. Den første studien inkluderte 110 pasienter i alderen 12 til 17 år som ble behandlet i opptil 60 uker, og den andre studien inkluderte 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 som ble 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 med 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 som ble 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 oppstod 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

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et fullstendig humant IgG1 κ monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til den felles p40-proteinsubenheten i de humane cytokinene interleukin (IL)-12 og IL-23. Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre at p40 binder seg til IL-12R β 1-reseptorproteinet 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 mot celler med IL-12- og/eller IL-23-reseptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner som skilles ut av aktiverte antigenpresenterende celler, som makrofager og dendritiske celler, og begge cytokinene deltar i immunfunksjoner. IL-12 stimulerer naturlige dreperceller (NK) og fremmer differensieringen av CD4⁺-T-celler mot T-hjelpecelle 1 (Th1)-fenotypen, mens IL-23 induserer T-hjelpecelle 17 (Th17)-banen. Unormal regulering av IL-12 og IL-23 har imidlertid vært assosiert med immunmedierte sykdommer som psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom.

Ved å binde seg til den felles p40 subenheten i IL-12 og IL-23 kan ustekinumab utøve sine kliniske

effekter ved psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom gjennom hemming av Th1- og Th17-cytokininbanene, som er sentrale i sykdomspatogenesen.

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

Immunisering

Under 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 pasienter behandlet med ustekinumab som hos kontrollpasienter.

Klinisk effekt

Crohns sykdom

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

Induksjonsstudiene inkluderte 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pasienter. Det primære endepunktet for begge induksjonsstudiene var andel pasienter 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 studiene ble pasientene 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 gruppen som fikk placebo (tabell 4). Klinisk respons og remisjon var signifikant så tidlig som i uke 3 hos pasientene behandlet med ustekinumab og bedringen fortsatt til og med uke 8. I disse induksjonsstudiene var effekten større og vedvarte bedre i gruppen med vektbasert dose, sammenlignet med gruppen som fikk 130 mg, 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 %)	41 (19,6 %)	84 (40,2 %)
Klinisk respons (100 poeng), uke 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %)	60 (28,7 %)	116 (55,5 %)
Klinisk respons (100 poeng), uke 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %)	67 (32,1 %)	121 (57,9 %)
70 poengs respons, uke 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %)	66 (31,6 %)	106 (50,7 %)
70 poengs respons, uke 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %)	81 (38,8 %)	135 (64,6 %)

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. Pasientene ble randomisert til å få et subkutant vedlikeholdsregime med enten 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 Usymro injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning, i ferdigfylt sprøyte).

Signifikant høyere andel pasienter opprettholdt klinisk remisjon og respons i gruppene som ble 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* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab hver 8. uke N = 128 [†]	90 mg ustekinumab hver 12. Uke N = 129 [†]
Klinisk remisjon	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Klinisk respons	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinisk remisjon hos pasienter:			
i remisjon ved start av vedlikeholdsbehandling	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
som kom inn fra studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
som er 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 på minst 100 poeng eller i klinisk remisjon

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominelt signifikant (p < 0,05)

I IM-UNITI var det 29 av 129 pasienter som ikke opprettholdt respons på ustekinumab når de ble

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

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

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

I IM-UNITI kunne pasienter som fullførte studiens 44 uker, fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 567 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab i studieforlengelsen, ble klinisk remisjon og respons generelt opprettholdt til og med 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 med 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 understudie. 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 tilstedeværelse/størrelse av sår, andel av mukosaoverflate dekket av sår, andel av mukosaoverflate rammet av andre lesjoner og tilstedeværelse/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 %) pasienter behandlet med ustekinumab 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 %) pasienter som fikk 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 pasientene som fikk ustekinumab i IM-UNITI-studien til og med uke 44, sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen til og med uke 252.

Immunogenisitet

Antistoffer mot ustekinumab kan utvikles under behandling med ustekinumab, og de fleste er nøytraliserende. Dannelsen av antistoffer mot ustekinumab er assosiert med økt clearance av

ustekinumab hos pasienter med Crohns sykdom. Det ble ikke observert noen redusert effekt. Det er ikke noen åpenbar sammenheng mellom tilstedeværelse 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 én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Crohns sykdom (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 interkostat 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, subkutan vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab, administrert enten hver 8. uke eller hver 12. uke.

Effektresultater

Studiens primære endepunkt var klinisk remisjon i induksjonsuke 8 (definert som PCDAI-skår ≤ 10). Andelen pasienter som oppnådde klinisk remisjon, var 52,1 % (25/48) og er sammenlignbart med det som ble observert i fase 3-studien 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 6 viser analysene for de sekundære endepunktene til og med vedlikeholdsuke 44.

Tabell 6 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 ≥ 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. Blant disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 100 % (2/2) av pasientene 8 uker etter dosejustering.

Sikkerhetsprofilen til induksjonsdoseregimet og begge vedlikeholdsdoseregimene 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 ved uke 44 i vedlikeholdsfasen 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

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Nøyaktig metabolismevei for ustekinumab er ikke kjent.

Eliminasjon

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

Linearitet

Systemisk eksponering for ustekinumab (C_{maks} og AUC) økte på en omtrent doseproporsjonal måte etter en intravenøs enkeltdose fra 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg.

Spesielle populasjoner

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

Hos pasienter med Crohns sykdom ble variasjon i clearance av ustekinumab 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 versus 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

Effektene 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 åpen fase 1 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), deksmetorfan (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 som ble 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. organtoksisitet) for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, utviklings- og reproduksjonstoksisitet, inkludert sikkerhetsfarmakologiske vurderinger. Ingen fødselsdefekter eller utviklingstoksisitet ble observert i studier av utviklings- og reproduksjonstoksisitet hos 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 mot IL-12/23 hos mus.

Dosenivåer i dyrestudier var opptil omtrent 45 ganger høyere enn den høyeste ekvivalente dosen tiltenkt psoriasispatienter, og resulterte i maksimale serumkonsentrasjoner hos aper som var mer enn 100 ganger høyere enn det som er observert hos mennesker.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

EDTA-dinatriumsaltdihydrat
L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
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. Usymro skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Usymro skal ikke administreres i samme intravenøse slange samtidig med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år

Skal ikke fryses.

Etter fortynning er kjemisk og fysikalsk stabilitet vist mellom 1,04 mg/ml og 2,08 mg/ml i 48 timer ved 2 °C - 8 °C, og i 8 timer ved 15 °C – 25 °C.

Av mikrobiologiske hensyn skal preparatet brukes umiddelbart, såfremt ikke metoden for fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -forhold brukerens ansvar.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

26 ml oppløsning i et type I-hetteglass av glass på 30 ml lukket med en overflatebehandlet gummipropp av klorbutyl.
Usymro fås i pakninger med ett hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Usymro-hetteglasset skal ikke ristes. Oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Oppløsningen er klar, fargeløs til svakt gul. Legemidlet skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller uklar, eller hvis det er fremmede partikler i oppløsningen.

Fortynning

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

1. Beregn dose og nødvendig antall Usymro-hetteglass basert på pasientens vekt (se pkt. 4.2, tabell 1). Hvert 26 ml hetteglass med Usymro inneholder 130 mg ustekinumab. Bruk kun fulle hetteglass med Usymro.
2. Trekk opp og kast et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning fra en 250 ml infusjonspose tilsvarende volumet av Usymro som skal tilsettes (kast 26 ml natriumklorid for hvert hetteglass med Usymro som trengs, så for 2 hetteglass kastes 52 ml, for 3 hetteglass kastes 78 ml og for 4 hetteglass kastes 104 ml).
3. Trekk opp 26 ml Usymro fra hvert hetteglass som trengs og tilsett det til en 250 ml infusjonspose. Det totale volumet i infusjonsposen skal være 250 ml. Bland forsiktig.
4. Inspiser den fortynnete oppløsningen visuelt før administrering. 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 fullføres innen 8 timer etter fortynning i infusjonsposen.
6. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk, og ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1957/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

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

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

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

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

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

Usymro 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

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

Hjelpestoff med kjent effekt

Polysorbatinnhold

Usymro 45 mg og 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,10 mg/ml polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Injeksjonsvæske, oppløsning

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning

Usymro 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Injeksjonsvæske, oppløsning

Oppløsningen er klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs til svakt gul, med en pH på 5,7-6,3 og en osmolalitet på 260-340 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis

Usymro er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter 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).

Plakkpsoriasis hos barn

Usymro er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år og eldre, som ikke er tilstrekkelig kontrollert av eller ikke tåler annen systemisk behandling eller fototerapi (se pkt. 5.1).

Psoriasisartritt (PsA)

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

Crohns sykdom hos voksne

Usymro 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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Usymro skal brukes under veiledning og oppfølging av leger som har erfaring med diagnostisering og behandling av lidelser som Usymro er indisert for.

Dosering

Plakkpsoriasis

Den anbefalte startdosen for Usymro er 45 mg administrert subkutan, etterfulgt av 45 mg dose fire 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 fire uker senere, og deretter hver 12. uke. Hos disse pasientene hadde doser på 45 mg også effekt, men 90 mg ga større effekt (se pkt. 5.1, tabell 4).

Psoriasisartritt (PsA)

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

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

Eldre ($\geq$ 65 år)

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

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

Pediatrisk populasjon

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

Plakkpsoriasis hos barn (6 år og eldre)

Anbefalt dose av Usymro basert på kroppsvekt er vist nedenfor (tabell 1 og 2). Usymro skal administreres i uke 0 og 4 og deretter hver 12. uke.

Tabell 1 Anbefalt dose av Usymro for pediatrik psoriasis

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

For å beregne injeksjonsvolumet (ml) til pasienter < 60 kg brukes følgende formel:
kroppsvekt (kg) × 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 pediatrike pasienter som skal ha lavere dose enn 45 mg.

Tabell 2 Injeksjonsvolum av Usymro til pediatrik psoriasis pasienter < 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

Kroppsvekt ved doseringstidspunkt (kg)	Dose (mg)	Injeksjonsvolum (ml)
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Voksne

Crohns sykdom

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

Den første subkutane dosen med 90 mg Usymro skal gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. Deretter 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 Usymro. Hos pasienter som har respondert på behandling med Usymro, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling.

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

Eldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Usymro 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 Usymro intravenøst. For dosering av det intravenøse doseringsregimet, se pkt. 4.2 i preparatomtalen for Usymro 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Den første subkutane dosen med 90 mg Usymro skal gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. Deretter 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 Usymro. Hos pasienter som har respondert på behandling med Usymro, kan disse legemidlene reduseres eller seponeres i samsvar med standard behandling.

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

Administrasjonsmåte

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

Etter tilstrekkelig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk, og hvis legen mener det er hensiktsmessig, kan pasienter eller deres omsorgspersoner injisere Usymro. Legen må imidlertid sikre egnet oppfølging av pasientene. Pasienter eller deres omsorgspersoner bør læres opp til å injisere den forskrevne mengden Usymro i henhold til retningslinjene som gis i pakningsvedlegget. Utfyllende instruksjoner for administrering 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 kan ha potensial til å øke risikoen for infeksjoner og reaktivere latente infeksjoner. Alvorlige bakterie-, 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 skal utvises forsiktighet når behandling med Usymro vurderes hos pasienter med kronisk infeksjon eller stadig tilbakevendende infeksjoner (se pkt. 4.3).

Før igangsetting av behandling med Usymro bør det undersøkes om pasientene har tuberkulose. Usymro skal ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent tuberkulose skal igangsettes før administrering av Usymro. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes før oppstart med Usymro hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose, der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får Usymro skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling.

Pasienter skal rådes til å søke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer som indikerer tilstedeværelse av en infeksjon. Dersom en pasient utvikler en alvorlig infeksjon, skal pasienten overvåkes nøye og Usymro skal ikke administreres før infeksjonen er borte.

Maligniteter

Immunsuppressive midler som ustekinumab har potensial 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 kutane og ikke-kutane maligniteter (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 malignitet eller som fortsetter behandling med Usymro etter at de har utviklet malignitet. Forsiktighet skal derfor utvises når det vurderes å bruke Usymro hos disse pasientene.

Alle pasienter, spesielt de over 60 år, pasienter som tidligere har fått langvarig immunsuppressiv behandling eller pasienter som tidligere har fått PUVA-behandling, skal 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 reaksjon eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon, skal hensiktsmessig behandling igangsettes og administrering av Usymro seponeres (se pkt. 4.8).

Respiratorisk

Tilfeller av allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni og ikke-infeksiøs organiserende pneumoni har blitt rapportert ved bruk av ustekinumab etter godkjenning. Kliniske funn omfattet hoste, dyspné og interstitielle infiltrater etter én til tre doser. Alvorlige utfall har omfattet respirasjonssvikt og langvarig sykehusopphold. Bedring har blitt 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 cerebrovaskulær hendelse, har blitt observert hos pasienter med psoriasis eksponert for ustekinumab i en observasjonsstudie etter markedsføring. Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom skal vurderes regelmessig under behandling med ustekinumab.

Lateksallergi

Kanylehetten som dekker kanylen på Usymro ferdigfylt sprøyte, er laget av tørr naturgummi (et derivat av lateks), som kan gi allergiske reaksjoner hos individer sensitive for lateks.

Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (f.eks. Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med Usymro. Det er ikke gjort spesifikke studier med pasienter som nylig har fått vaksiner med levende virus eller bakterier. Det finnes ingen tilgjengelige data for overføring av sekundærinfeksjon fra levende vaksiner hos pasienter som får Usymro. Før vaksiner med levende virus eller bakterier skal behandling med Usymro seponeres i minst 15 uker etter siste dose og kan

gjenopptas tidligst to uker etter vaksining. Forskrivere bør konsultere preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning om samtidig bruk av immunsuppressive midler etter vaksining.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksinen) til spedbarn som har vært eksponert for ustekinumab *in utero*, anbefales ikke i løpet av de første tolv månedene etter fødsel, eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen (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 forutsatt at spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen.

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

Langtidsbehandling med Usymro 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 skal utvises når samtidig bruk av Usymro 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 Usymro 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 pasienters psoriasis bør leger være oppmerksomme på symptomer på erytroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt. Dersom slike symptomer oppstår, skal egnet behandling igangsettes. Usymro 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 igangsettes.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Det ble ikke observert generelle forskjeller i effekt eller sikkerhet hos pasienter i alderen 65 år og eldre som fikk ustekinumab, sammenlignet med yngre pasienter i kliniske studier ved godkjente indikasjoner. Antallet pasienter som er 65 år og eldre, er imidlertid ikke tilstrekkelig til å fastslå om eldre responderer annerledes enn yngre pasienter. Ettersom det generelt er høyere forekomst av infeksjoner i den eldre populasjonen, skal det utvises forsiktighet ved behandling av eldre.

Polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,05 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhed med 45 mg/0,5 ml hetteglass og ferdigfylte sprøyte og 0,10 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenhed med 90 mg/ml ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 0,10 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 Usymro.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksinen) til spedbarn som har vært eksponert for ustekinumab *in utero*, anbefales ikke i løpet av de første tolv månedene etter fødsel, eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen (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 forutsatt at spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen.

I de populasjonsfarmakokinetiske analysene i fase 3-studiene ble det undersøkt hvordan ustekinumabs farmakokinetikk ble påvirket av de legemidlene som brukes hyppigst av psoriasispasienter (inkludert paracetamol, ibuprofen, acetylsalisylsyre, metformin, atorvastatin og levotyrosin). Det var ingen indikasjoner på interaksjon med disse samtidig administrerte legemidlene. Forutsetningen for denne analysen var at minst 100 pasienter (> 5 % av studiepopulasjonen) 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 med pasienter 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

Fertile kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon 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 Usymro under graviditet.

Ustekinumab krysser 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-vaksinen) til spedbarn som har vært eksponert for ustekinumab *in utero*, anbefales ikke i løpet av de første tolv månedene etter fødsel, eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen (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 forutsatt at spedbarnets serumnivå av ustekinumab er under deteksjonsgrensen.

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. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det på grunn av mulig risiko for bivirkninger av ustekinumab hos ammende spedbarn, tas en beslutning om ammingen skal opphøre under behandlingen og i opptil 15 uker etter behandlingen eller behandlingen med Usymro skal avsluttes.

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

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene av voksen psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt ved bruk av 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 alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4). Den generelle sikkerhetsprofilen var tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Bivirkningstabell

Sikkerhetsdataene beskrevet ovenfor gjenspeiler eksponering for ustekinumab hos voksne 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, i tillegg til bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og 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 bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3 Liste over bivirkninger

Organklasse	Hyppighet: Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: Øvre luftveisinfeksjon, 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

Organklasse	Hyppighet: Bivirkning
	Mindre vanlige: Facialisparese
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: Orofaryngeal smerte Mindre vanlige: Tett nese Sjeldne: Allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni Svært sjeldne: Organiserende pneumoni*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Diaré, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Pruritus Mindre vanlige: Pustuløs psoriasis, hudavskalling, akne Sjeldne: Eksfoliativ dermatitt, hypersensitivitetsvaskulitt Svært sjeldne: Bulløs pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: Ryggsmarter, myalgi, artralgi Svært sjeldne: Lupuslignende syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: 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 pasientene som fikk ustekinumab og 1,34 for pasientene som fikk placebo. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,03 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (30 alvorlige infeksjoner i løpet av 930 pasientår med oppfølging) og 0,03 for gruppen som fikk placebo (15 alvorlige infeksjoner i løpet av 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 med oppfølging i gruppen som fikk ustekinumab, og raten for alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår med oppfølging i ustekinumabgruppen (289 alvorlige infeksjoner i løpet av 15 227 pasientår med oppfølging). Alvorlige infeksjoner inkluderte pneumoni, analabscess, cellulitt, divertikulitt, gastroenteritt og virusinfeksjoner.

Pasienter med latent tuberkulose som fikk samtidig behandling 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 for pasienter behandlet med ustekinumab (1 pasient i løpet av 929 pasientår med oppfølging), sammenlignet med 0,23 for placebogruppen (1 pasient i løpet av

434 pasientår med oppfølging). Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,43 per 100 pasientår med oppfølging for pasienter behandlet med ustekinumab (4 pasienter i løpet av 929 pasientår med oppfølging), sammenlignet med 0,46 for placebogruppen (2 pasienter i løpet av 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 løpet av 15 205 pasientår med oppfølging (insidensen var 0,50 per 100 pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen). Insidensen av maligniteter rapportert hos ustekinumabgruppen var sammenlignbar med insidensen som er forventet i den generelle populasjonen (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 for pasienter behandlet med ustekinumab (69 pasienter i løpet av 15 165 pasientår med oppfølging). Forholdet mellom pasienter med basal versus skvamøs cellehudkreft (3:1) er sammenlignbart med forholdet som er forventet i den generelle populasjonen (se pkt. 4.4).

Overfølsomhetsreaksjoner

Urtikaria og annet utslett ble observert hos < 1 % av pasientene i de kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt med ustekinumab (se pkt. 4.4).

Pediatriisk populasjon

Pediatriiske pasienter fra 6 års alder med plakkpsoriasis

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i to fase 3-studier med pediatriiske pasienter med moderat til alvorlige plakkpsoriasis. Den første studien inkluderte 110 pasienter i alderen 12 til 17 år som ble behandlet i opptil 60 uker, og den andre studien inkluderte 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 som ble sett i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

Pediatriiske pasienter (som veier minst 40 kg) med Crohns sykdom

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i én fase 1- og én fase 3-studie med pediatriiske 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 som ble 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 oppstod 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

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et fullstendig humant IgG1 κ monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til den felles p40-proteinsubenheten i de humane cytokinene interleukin (IL)-12 og IL-23. Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre at p40 binder 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 cytotoksitet mot celler med IL-12- og/eller IL-23-reseptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner som skilles ut av aktiverte antigenpresenterende celler, som makrofager og dendritiske celler, og begge cytokinene deltar i immunfunksjoner. IL-12 stimulerer naturlige dreperceller (NK) og fremmer differensieringen av CD4⁺-T-celler mot T-hjelpecelle 1 (Th1)-fenotypen, mens IL-23 induserer T-hjelpecelle 17 (Th17)-banen. Unormal regulering av IL-12 og IL-23 har imidlertid vært assosiert med immunmedierte sykdommer som psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom.

Ved å binde seg til den felles p40 subenheten i IL-12 og IL-23 kan ustekinumab utøve sine kliniske effekter ved psoriasis, psoriasisartritt og Crohns sykdom gjennom hemming av Th1- og Th17-cytokininbanene, som er sentrale i sykdomsopatogenesen.

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

Immunisering

Under 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 pasienter behandlet med ustekinumab som hos kontrollpasienter.

Klinisk effekt

Plakkpsoriasis (voksne)

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

I psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) ble 766 pasienter undersøkt. 53 % av disse pasientene var enten ikke-responsdere, intolerante eller hadde en kontraindikasjon mot 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 som ble randomisert til å motta placebo ved uke 0 og 4, krysset over og fikk ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) ved 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 Area and Severity Indeks» (PASI-forbedring på minst 75 % i forhold til baseline) i både uke 28 og 40, ble randomisert på nytt til å motta ustekinumab hver 12. uke eller til placebo (dvs. seponering av behandling). Pasienter som ble randomisert på nytt til placebo i 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 administrering av studiebehandlingen.

I psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) ble 1 230 pasienter undersøkt. 61 % av disse pasientene var enten ikke-responsdere, intolerante eller hadde en kontraindikasjon mot annen systemisk behandling. Pasienter randomisert til ustekinumab fikk doser på 45 mg eller 90 mg ved uke 0 og 4, etterfulgt av en tilleggsdose ved uke 16. Pasientene som ble randomisert til å motta placebo ved uke 0 og 4, krysset

over og fikk ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) ved uke 12 og 16. Alle pasienter ble fulgt i opptil 52 uker etter første administrering 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 mot annen systemisk behandling evaluert. Effekten av ustekinumab ble sammenlignet med etanercept, og sikkerheten av 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), ustekinumab 45 mg ved uke 0 og 4, eller ustekinumab 90 mg ved uke 0 og 4.

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

Det primære endepunktet i disse studiene var andel pasienter som oppnådde PASI 75-respons i forhold til baseline i uke 12 (se tabell 4 og 5).

Tabell 4 Sammenndrag av klinisk respons i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) og psoriasisstudie 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 %)	220 (86 %)	228 (91 %)	234 (96 %)
PASI 75-respons N (%)	8 (3 %)	171 (67 %)	170 (66 %)	178 (71 %)	191 (79 %)
PASI 90-respons N (%)	5 (2 %)	106 (42 %)	94 (37 %)	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA ^b ingen eller minimal N (%)	10 (4 %)	151 (59 %)	156 (61 %)	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 %)	367 (89 %)	369 (93 %)	380 (95 %)
PASI 75-respons N (%)	15 (4 %)	273 (67 %)	311 (76 %)	276 (70 %)	314 (79 %)
PASI 90-respons N (%)	3 (1 %)	173 (42 %)	209 (51 %)	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA ^b ingen eller minimal N (%)	18 (4 %)	277 (68 %)	300 (73 %)	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 (legens samlede vurdering)

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

	Psoriasisstudie 3		
	Etanercept 24 doser (50 mg to ganger per uke)	Ustekinumab 2 doser (uke 0 og uke 4)	
		45 mg	90 mg
Antall randomiserte pasienter	347	209	347
PASI 50-respons N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
PASI 75-respons N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
PASI 90-respons N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
PGA ingen eller minimal N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
Antall pasienter ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75-respons N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
Antall pasienter > 100 kg	96	58	103
PASI 75-respons N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 for ustekinumab 45 mg eller 90 mg ved sammenligning med etanercept.

^b p = 0,012 for ustekinumab 45 mg ved 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, var PASI 75-respondere etter 1 år (uke 52), sammenlignet med 63 % av pasientene som var randomisert på nytt til placebo (seponering av behandling) (p < 0,001). Tilsvarende var 84 % av pasientene som var randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling, PASI 75-respondere etter 18 måneder (uke 76), sammenlignet med 19 % av pasientene som var randomisert på nytt til placebo (seponering av behandling). Etter 3 år (uke 148) var 82 % av pasientene som var randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling PASI 75-respondere. Etter 5 år (uke 244) var 80 % av pasientene som var randomisert på nytt til vedlikeholdsbehandling PASI 75-respondere.

Blant pasientene som ble randomisert på nytt til placebo, og som begynte på nytt med sin opprinnelige ustekinumabbehandling etter tap av ≥ 50 % av PASI-forbedringen, fikk 85 % tilbake PASI 75-respons innen 12 uker etter å ha begynt på nytt med behandling.

Psoriasisstudie 1 viste at begge ustekinumabgruppene hadde signifikant større forbedring enn placebo ved uke 2 og uke 12 i DLQI (Dermatology Life Quality Index) i forhold til baseline. Forbedringen vedvarte til og med uke 28. Lignende signifikante forbedringer ble oppnådd i psoriasisstudie 2 ved uke 4 og 12, som vedvarte til og med uke 24. I psoriasisstudie 1 var forbedringer i neglepsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), i fysisk og mental komponentskår fra SF-36 samt kløe målt ved hjelp av visuell analog skala (VAS) også signifikante i hver av ustekinumabgruppene, sammenlignet med placebo. I psoriasisstudie 2 var Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) og Work Limitations Questionnaire (WLQ) også signifikant forbedret i hver ustekinumabgruppe, sammenlignet med placebo.

Psoriasisartritt (PsA) hos voksne

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

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble evaluert hos 927 pasienter i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier med pasienter med aktiv PsA (≥ 5 hovne ledd og ≥ 5 ømme ledd) til tross for behandling med ikke-steroidale antiinflammatoriske (NSAID) eller sykdomsmodifiserende antirevmatiske (DMARD) midler. Pasientene i disse studiene hadde hatt diagnosen PsA i minst 6 måneder. Pasienter med hver undertype av psoriasisartritt ble inkludert: polyartikulær artritt uten tegn på giktknuter (39 %), spondylitt med perifer artritt (28 %), asymmetrisk perifer artritt (21 %), artritt i fingrenes ytterledd (DIP-ledd) (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 ustekinumab 45 mg, ustekinumab 90 mg eller placebo

subkutant ved uke 0 og 4, og deretter hver 12. uke (q12w). Cirka 50 % av pasientene fortsatt 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-midler (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 endepunktet var prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR 20-respons (American College of Rheumatology) ved uke 24. De viktigste effektresultatene er vist i tabell 6 nedenfor.

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 randomiserte pasienter	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
Antall pasienter med $\geq 3\%$ BSA^d	146	145	149	80	80	81
PASI 75-respons, N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
PASI 90-respons, N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Kombinert PASI 75- og ACR 20-respons, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
Antall pasienter ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20-respons, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Antall pasienter med $\geq 3\%$ BSA^d	105	105	111	54	58	57
PASI 75-respons, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
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 %)
Antall pasienter med $\geq 3\%$ BSA^d	41	40	38	26	22	24
PASI 75-respons, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Antall pasienter med $\geq 3\%$ BSA psoriasisaffeksjon i huden 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 pasienter som oppnådde respons i henhold til modifiserte PsA responskriterier (PsARC), var også signifikant høyere i ustekinumabgruppene, sammenlignet med placebo ved uke 24. PsARC-respons ble opprettholdt til og med uke 52 og 100. En høyere andel pasienter behandlet med ustekinumab som hadde spondylitt med perifer artritt som hovedmanifestasjon, hadde 50 og 70 prosent forbedring i BASDAI-skår (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), sammenlignet med placebo ved uke 24.

Responser observert i gruppene behandlet med ustekinumab var tilsvarende hos pasienter som samtidig fikk og ikke fikk MTX, og ble opprettholdt til og med uke 52 og 100. Pasienter tidligere behandlet med anti-TNF α -midler som fikk ustekinumab, oppnådde større respons ved uke 24 enn pasienter som fikk 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 daktylittskår observert i PsA-studie 1 i ustekinumabgruppene, sammenlignet med placebo ved uke 24. I PsA-studie 2 ble det observert signifikante forbedringer i entesittskår og numerisk forbedring (ikke statistisk signifikant) i daktylittskår i gruppen som fikk ustekinumab 90 mg, sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer i entesitt- og daktylittskår 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-skår (vdH-S-skår), modifisert for PsA ved tillegg av distale fingerledd, sammenlignet med baseline. Det ble gjennomført en forhåndsspesifisert integrert analyse som kombinerte data fra 927 pasienter i både 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-skår (gjennomsnittlig $\pm$ SD-skår var $0,97 \pm 3,85$ i placebogruppen, sammenlignet med henholdsvis $0,40 \pm 2,11$ og $0,39 \pm 2,40$ i gruppene som fikk ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) og 90 mg ($p < 0,001$). Denne effekten ble drevet av 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

Pasienter behandlet med ustekinumab viste signifikant forbedring i fysisk funksjon vurdert etter HAQ Disability Index (HAQ-DI) ved uke 24. Andelen pasienter som oppnådde klinisk signifikant forbedring ($\geq 0,3$) i HAQ-DI-skår fra baseline, var også betraktelig høyere i gruppene som fikk ustekinumab, sammenlignet med placebo. Forbedring i HAQ-DI-skår fra baseline ble opprettholdt til og med uke 52 og 100.

Det var signifikant forbedring i DLQI-skår i ustekinumabgruppene, 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 FACIT-F-skår (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) i ustekinumabgruppene, sammenlignet med placebo ved uke 24. Andelen pasienter som oppnådde klinisk signifikant forbedring i fatigue (4 poeng i FACIT-F) var også betraktelig høyere i gruppene som fikk ustekinumab, sammenlignet med placebo. Forbedring i FACIT-skår 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 én eller flere undergrupper av den pediatrike

populasjonen ved juvenil idiopatisk artritt (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Plakkpsoriasis hos barn

Ustekinumab har vist seg å forbedre tegn og symptomer og helserelatert livskvalitet hos pediatrike pasienter fra 6 års alder med plakkpsoriasis.

Ungdom (12 til 17 år)

Effekten av ustekinumab ble undersøkt hos 110 pediatrike pasienter i alderen 12 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, i en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie (CADMUS). Pasientene ble randomisert til enten 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 pasientene som fikk placebo over til å få ustekinumab.

Pasienter med PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og BSA-affeksjon på minst 10 %, som var kandidater for systemisk behandling eller fototerapi, kunne inkluderes i studien. Omtrent 60 % av pasientene var tidligere eksponert for konvensjonell systemisk behandling eller fototerapi. Omtrent 11 % av pasientene var tidligere eksponert for biologiske legemidler.

Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde PGA-skår ingen (0) eller minimal (1) ved uke 12. Sekundære endepunkter inkluderte PASI 75, PASI 90, endring fra baseline i CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index), endring fra baseline i PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) totalskår ved uke 12. I uke 12 viste pasienter behandlet med ustekinumab signifikant større forbedring i psoriasis og helserelatert livskvalitet, sammenlignet med de som fikk placebo (tabell 7).

Alle pasienter ble fulgt for effekt i opptil 52 uker etter første administrering av studielegemidlet. Andelen pasienter med PGA-skår ingen (0) eller minimal (1) og andelen som oppnådde PASI 75, viste forskjell mellom ustekinumabgruppen og placebogruppen ved første studiebesøk etter baseline i uke 4, med maksimal effekt ved uke 12. Forbedring av PGA, PASI, CDLQI og PedsQL ble opprettholdt til og med uke 52 (tabell 7).

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

Pediatrik psoriasisstudie (CADMUS) (alder 12 til 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 baseline 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 dermatologiinstrument til vurdering av påvirkningen av et hudproblem på helserelatert livskvalitet i den pediatrike populasjonen. CDLQI 0 eller 1 indikerer ingen påvirkning på barnets livskvalitet.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL totalskår er et generelt mål for helserelatert livskvalitet utviklet til bruk hos barn og ungdom. For placebogruppen ved uke 12, N = 36

^ep = 0,028

I den placebokontrollerte perioden frem til og med 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 ved strengere effektkriterier (f.eks. PGA ingen (0), PASI 90). Etter uke 12 var effekten generelt høyere og bedre opprettholdt i gruppen som fikk anbefalt dose, sammenlignet med gruppen som fikk halvparten av anbefalt dose, der et moderat effekttap oftere ble observert mot slutten av hvert 12-ukers doseringsintervall. Sikkerhetsprofilen var sammenlignbar for den anbefalte dosen og halvparten av den anbefalte dosen.

Barn (6 til 11 år)

Effekten av ustekinumab ble undersøkt hos 44 pediatriske pasienter i alderen 6 til 11 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, i en åpen, enkeltarmet, multisenter fase 3-studie (CADMUS Jr). Pasientene 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-afleksjon på minst 10 %, som var kandidater for systemisk behandling eller fototerapi, kunne inkluderes i studien. Omtrent 43 % av pasientene var tidligere eksponert for konvensjonell systemisk behandling eller fototerapi. Omtrent 5 % av pasientene var tidligere eksponert for biologiske legemidler.

Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde PGA-skår ingen (0) eller minimal (1) ved uke 12. Sekundære endepunkter inkluderte PASI 75, PASI 90 og endring fra baseline i CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) ved uke 12. I uke 12 viste pasienter behandlet med ustekinumab klinisk relevant forbedring i psoriasis og helserelatert livskvalitet (tabell 8).

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

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

Pediatrisk psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (alder 6 til 11 år)		
	Uke 12	Uke 52
	Anbefalt dose av ustekinumab	Anbefalt dose av ustekinumab
	N (%)	N (%)
Inkluderte pasienter	44	41
PGA		
PGA ingen (0) eller minimal (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA ingen (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75-respondere	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90-respondere	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100-respondere	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
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 påvirkningen av et hudproblem på helserelatert livskvalitet i den pediatriske populasjonen. CDLQI 0 eller 1 indikerer ingen påvirkning på barnets livskvalitet.

Crohns sykdom

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

Induksjonsstudiene inkluderte 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pasienter. Det primære endepunktet for begge induksjonsstudiene var andel pasienter 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 studiene ble pasientene randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av den anbefalte vektbaserte dosen på ca. 6 mg/kg (se pkt. 4.2 i preparatomtalen for Usymro 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 gruppen som fikk placebo (tabell 9). Klinisk respons og remisjon var signifikant så tidlig som i uke 3 hos pasientene behandlet med ustekinumab og bedringen fortsatt til og med uke 8. I disse induksjonsstudiene var effekten større og vedvarte bedre i gruppen med vektbasert dose, sammenlignet med gruppen som fikk 130 mg, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

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

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

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

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

* Ikke effekt av anti-TNF α

** Ikke effekt av konvensjonell behandling

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) evaluerte 388 pasienter som oppnådde 100 poengs klinisk respons i uke 8 av induksjon med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Pasientene ble randomisert til å få et subkutan vedlikeholdsregime med enten 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 opprettholdt klinisk remisjon og respons i gruppene som ble 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 % ^a	58 % ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinisk remisjon hos pasienter:			
i remisjon ved start av vedlikeholdsbehandling	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
som kom inn fra studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
som er 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 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 og med 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 med 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 understudie. 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 tilstedeværelse/størrelse av sår, andel av mukosaoverflate dekket av sår, andel av mukosaoverflate rammet av andre lesjoner og tilstedeværelse/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 %) pasienter behandlet med ustekinumab 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 %) pasienter som fikk 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 pasientene som fikk ustekinumab i IM-UNITI-studien til og med uke 44, sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen til og med uke 252.

Immunogenisitet

Antistoffer mot ustekinumab kan utvikles under behandling med ustekinumab, og de fleste er nøytraliserende. Dannelsen av antistoffer mot ustekinumab er assosiert med både økt clearance og redusert effekt av ustekinumab, unntatt hos pasienter med Crohns sykdom hvor det ikke ble observert noen redusert effekt. Det er ikke noen åpenbar sammenheng mellom tilstedeværelse 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 én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Crohns sykdom (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.

Effekresultater

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

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

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

Tabell 11 Sammendrag av sekundære endepunkter til og med vedlikeholdssuke 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. Blant disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 100 % (2/2) av pasientene 8 uker etter dosejustering.

Sikkerhetsprofilen til induksjonsdoseregimet og begge vedlikeholdsdoseregimene 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 ved uke 44 i vedlikeholdsfasen i konsentrasjon av C-reaktivt protein (CRP) og fekal kalprotektin var henholdsvis -11,17 mg/l (24,159) og -538,2 mg/kg (1271,33).

Livskvalitet knyttet til helse

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

Median tid til maksimal serumkonsentrasjon (t_{maks}) var 8,5 dager etter en subkutan enkeltinjeksjon på 90 mg hos friske frivillige. Mediane t_{maks} -verdier for ustekinumab etter en subkutan enkeltdose på enten 45 mg eller 90 mg hos pasienter med psoriasis var sammenlignbare med de som ble observert hos friske frivillige.

Absolutt biotilgjengelighet for 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 for ustekinumab er ikke kjent.

Eliminasjon

Median systemisk clearance (CL) etter en intravenøs enkeltdose 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 eller Crohns sykdom, og varierte fra 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_{maks} og AUC) økte på en omtrent 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 serumkonsentrasjon av ustekinumab oppnådd ved uke 28 etter initielle subkutane doser ved uke 0 og 4, etterfulgt av doser hver 12. uke. Median steady-state bunnkonsentrasjon 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 serumkonsentrasjon av ustekinumab over tid når det ble gitt subkutan hver 12. uke.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble det etter en intravenøs dose på ~6 mg/kg, med start i uke 8, gitt subkutan vedlikeholdsdosering med 90 mg ustekinumab hver 8. eller 12. uke. Steady state ustekinumabkonsentrasjon ble oppnådd ved start av andre vedlikeholdsdose. Hos pasienter med Crohns sykdom varierte median steady-state bunnkonsentrasjon 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 eller hver 12. uke. Steady-state bunnivå av ustekinumab etter 90 mg ustekinumab hver 8. uke var assosiert 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 identifisert som den viktigste kovariaten som påvirket clearance av ustekinumab. Median CL/F hos pasienter > 100 kg var omtrent 55 % høyere enn hos pasienter ≤ 100 kg. Median V/F hos pasienter > 100 kg var omtrent 37 % høyere enn hos pasienter ≤ 100 kg. Medianverdi for bunnkonsentrasjoner av ustekinumab i serum hos pasienter med høyere vekt (> 100 kg) i gruppen som fikk 90 mg, var sammenlignbar med verdien hos pasienter med lavere vekt (≤ 100 kg) i gruppen som fikk 45 mg. Liknende resultater ble observert i en bekreftende populasjonsfarmakokinetisk analyse ved bruk av data fra pasienter med psoriasisartritt.

Justering av doseringsfrekvens

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

Spesielle populasjoner

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

Farmakokinetikken til ustekinumab var generelt sammenlignbar hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter med psoriasis.

Hos pasienter med Crohns sykdom ble variasjon i clearance av ustekinumab 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 versus 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.

De populasjonsfarmakokinetiske analysene viste ingen indikasjon på at tobakk eller alkohol hadde noen effekt på farmakokinetikken til ustekinumab.

Serumkonsentrasjonen av ustekinumab hos pediatrike psoriasispatienter i alderen 6 til 17 år behandlet med den anbefalte vektbaserte dosen, var generelt sammenlignbar med serumkonsentrasjonen i den voksne psoriasispopulasjonen behandlet med dosen for voksne. Serumkonsentrasjonen av ustekinumab hos pediatrike psoriasispatienter i alderen 12 til 17 år (CADMUS) behandlet med halvparten av den anbefalte vektbaserte dosen, var generelt lavere enn hos voksne.

Steady state serumkonsentrasjoner hos pediatrike pasienter med Crohns sykdom som veide minst 40 kg, var sammenlignbare med konsentrasjonene som ble observert i den voksne populasjonen med Crohns sykdom.

Regulering av CYP450-enzym

Effektene 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 åpen fase 1 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. organotoksisitet) for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, utviklings- og reproduksjonstoksisitet, inkludert sikkerhetsfarmakologiske vurderinger. Ingen fødselsdefekter eller utviklingstoksisitet ble observert i studier av utviklings- og reproduksjonstoksisitet hos 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 mot IL-12/23 hos mus.

Dosenivåer i dyrestudier var opptil omtrent 45 ganger høyere enn den høyeste ekvivalente dosen tiltenkt psoriasispatienter, og resulterte i maksimale serumkonsentrasjoner hos aper som var mer enn 100 ganger høyere enn det som er observert hos mennesker.

Da egnede modeller for et antistoff uten kryssreaktivitet mot IL-12/23 p40 hos gnagere 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

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning
2 år

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
3 år

Usymro 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
2 år

En ferdigfylt sprøyte kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 40 dager. Sprøyten skal oppbevares i originaleken for å beskytte mot lys. Datoen for når den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet første gang og destruksjonsdatoen skal noteres i de åpne feltene på ytteremballasjen. Destruksjonsdatoen må ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen som står på esken. Etter at en sprøyte har blitt oppbevart i romtemperatur (høyst 30 °C), skal den ikke legges tilbake i kjøleskapet. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 40 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning

0,5 ml oppløsning i et type I-hetteglass av glass på 2 ml, lukket med en overflatebehandlet gummipropp av klorobutyl.

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt type I glassprøyte på 1 ml med en fast kanyle i rustfritt stål og kanylehette inneholdende tørr naturgummi (et derivat av lateks). Sprøyten er utstyrt med en passiv kanylebeskyttelse.

Usymro 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt type I glassprøyte på 1 ml med en fast kanyle i rustfritt stål og kanylehette inneholdende tørr naturgummi (et derivat av lateks). Sprøyten er utstyrt med en passiv kanylebeskyttelse.

Usymro fås i pakninger med ett hetteglass eller i pakninger med én ferdigfylt sprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen i Usymro hetteglass eller ferdigfylt sprøyte skal ikke ristes. Oppløsningen skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før subkutan administrering. Oppløsningen er klar til svakt ugjennomsiktig, fargeløs til svakt gul. Dette utseendet er ikke uvanlig for proteinholdige løsninger. Legemidlet skal ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller uklar, eller hvis det er fremmede partikler i oppløsningen. Før administrering bør Usymro nå romtemperatur (omtrent en halv time). Detaljert bruksanvisning finnes i pakningsvedlegget.

Usymro inneholder ikke konserveringsmidler, og gjenværende legemiddel i hetteglasset og sprøyten skal derfor ikke brukes. Usymro leveres som sterilt hetteglass eller steril ferdigfylt sprøyte for engangsbruk. Sprøyten, kanylen og hetteglasset må aldri brukes om igjen. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Tsjekkia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Usymro 45 injeksjonsvæske, oppløsning
EU/1/25/1957/001

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/25/1957/002

Usymro 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/25/1957/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

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

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Huangpu District
Guangzhou, Guangdong
Kina 511356

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Cilatus Manufacturing Service Limited
Pembroke House, 28-32 Upper Pembroke Street,
Dublin 2, D02 EK84,
Irland

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)

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

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

Usymro 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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

ELC Group s.r.o.

Pobrezni 394/12,

Karlin, 186 00 Praha 8,

Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1957/004

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ 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

TEKST PÅ HETTEGLASSETIKETT (130 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Usymro 130 mg sterilt konsentrat
ustekinumab

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

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

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

130 mg/26 ml

6. ANNET

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

Usymro 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.

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

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ELC Group s.r.o.

Pobrezni 394/12,

Karlin, 186 00 Praha 8,

Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1957/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Usymro 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**

TEKST PÅ HETTEGLASSETIKETT (45 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Usymro 45 mg injeksjonsvæske
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

45 mg/0,5 ml

6. ANNET

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

Usymro 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. Beholderen til dette legemidlet inneholder lateksgummi.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

45 mg/0,5 ml

1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke ristes.

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Destruksjonsdato ved oppbevaring i romtemperatur: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 40 dager, men ikke forbi den opprinnelige utløpsdatoen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlin, 186 00 Praha 8,
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1957/002

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Usymro 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**

TEKST PÅ ETIKETT FOR FERDIGFYLT SPRØYTE (45 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Usymro 45 mg injeksjonsvæske
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

45 mg/0,5 ml

6. ANNET

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

Usymro 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. Beholderen til dette legemidlet inneholder lateksgummi.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

90 mg/1 ml

1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Skal ikke ristes.

Subkutan bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Destruksjonsdato ved oppbevaring i romtemperatur: _____

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

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

Kan oppbevares i romtemperatur (høyst 30 °C) i en enkeltperiode på opptil 40 dager, men ikke forbi den opprinnelige utløpsdatoen.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12,
Karlin, 186 00 Praha 8,
Tsjekkia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/25/1957/003

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Usymro 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

TEKST PÅ ETIKETT FOR FERDIGFYLT SPRØYTE (90 mg)

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Usymro 90 mg injeksjonsvæske
ustekinumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

90 mg/1 ml

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP TEKST PÅ BLISTERPAKNING (45 mg)
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Usymro 45 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ustekinumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ELC Group s.r.o.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

s.c.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP TEKST PÅ BLISTERPAKNING (90 mg)
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Usymro 90 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
ustekinumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

ELC Group s.r.o.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>
--

Lot

5. ANNET

s.c.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Usymro 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning ustekinumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåkning 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 Usymro er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Usymro
3. Hvordan Usymro vil bli gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Usymro
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Usymro er og hva det brukes mot

Hva Usymro er

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

Usymro tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressive legemidler. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Usymro brukes mot

Usymro brukes til å behandle følgende betennelsessykdom:

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

Crohns sykdom

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

2. Hva du må vite før du bruker Usymro

Bruk ikke Usymro

- dersom du er allergisk overfor ustekinumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom 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 bruker Usymro.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Usymro. Legen vil undersøke helsen din før behandling. Sørg for å fortelle legen om eventuelle andre sykdommer du har før behandling. Du må også fortelle det til legen hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Usymro. Hvis legen tror du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du vil få medisiner for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

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

Før du bruker Usymro, må du informere legen

- dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på Usymro – snakk med legen dersom du er usikker
- dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Usymro hemmer deler av immunsystemet og 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 om du har unormale hudåpninger (fistler)
- dersom du har nye sår eller sår i endring i psoriasisområder eller på normal hud
- dersom du får en annen form for behandling mot psoriasis og/eller psoriasisartritt – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys) – da dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet (bruk av disse behandlingene samtidig med Usymro har ikke blitt undersøkt, men det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av svakere immunforsvar)
- dersom du får eller har fått injeksjoner for å behandle allergier – det er ikke kjent om Usymro 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 bruker Usymro.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, hevet, 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 observert i en studie med psoriasispatienter behandlet med ustekinumab. Legen vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystsmarter, svakhet eller unormal følelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler, vaksiner og Usymro

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler
- dersom du nylig har fått eller skal få en vaksine (noen vaksiner, kalt levende vaksiner, skal ikke gis under behandling med Usymro)
- dersom du fikk Usymro mens du var gravid, og informer barnets lege om Usymro-behandlingen

før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner som BCG-vaksinen – denne brukes til å forebygge tuberkulose (levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det)

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte misdannelser hos barn som har vært eksponert for ustekinumab i livmoren. Det finnes imidlertid begrenset erfaring med bruk av ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor anbefalt å unngå bruk av Usymro under graviditet.
- Hvis du er en fertil kvinne, anbefales du å unngå å bli gravid og bruke sikker prevensjon under behandling med Usymro og i minst 15 uker etter siste behandling med Usymro.
- Usymro kan gå gjennom morkaken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Usymro mens du var gravid, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Usymro under graviditeten, er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksinen (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro 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 Usymro – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Usymro inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose og er så godt som «natriumfritt». Før Usymro gis til deg, blir det imidlertid blandet med en oppløsning som inneholder natrium. Snakk med lege hvis er på en saltfattig diett.

Usymro inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 10,4 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenheter (130 mg/26 ml hetteglass). Dette tilsvarer 0,40 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen din dersom du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan Usymro vil bli gitt

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

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

Hvor mye Usymro skal gis

Legen vil bestemme hvor mye Usymro du skal ha og hvor lenge du skal få det.

Voksne som er 18 år og eldre.

- Legen vil regne ut den anbefalte intravenøse infusjonsdosen til deg basert på kroppsvekten din.

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 Usymro som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) 8 uker senere, og deretter hver 12. uke.

Barn med Crohns sykdom som veier minst 40 kg

- Legen vil regne ut den anbefalte intravenøs infusjonsdosen til deg basert på kroppsvekten din.

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 Usymro som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon) 8 uker senere, og deretter hver 12. uke.

Hvordan Usymro gis

- Den første dosen av Usymro til behandling av Crohns sykdom gis av en lege som et drypp i en blodåre i armen (intravenøs infusjon).

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

Dersom du har glemt å ta Usymro

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 Usymro

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan få alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk akutt medisinsk hjelp dersom du merker noen av følgende symptomer:

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos personer som tar Usymro (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer). Symptomene inkluderer følgende:
 - o Problemer med å puste eller svelge
 - o Lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet eller ørhet
 - o Hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

Infusjonsrelaterte reaksjoner – Dersom du behandles for Crohns sykdom, gis den første dosen av Usymro som et drypp i en blodåre (intravenøs infusjon). Noen pasienter har fått alvorlige allergiske reaksjoner under infusjonen.

Allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos pasienter som får ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen bestemme at du ikke bør bruke Usymro igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

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

Usymro kan svekke evnen din 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 symptomer på infeksjon når du bruker Usymro. Symptomene inkluderer:

- Feber, influensalignende symptomer, nattesvette eller vekttap
- Følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke forsvinner
- 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

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse infeksjonstegnene. Dette kan være tegn på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner, helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informer legen hvis du har noen form for infeksjon som ikke forsvinner eller fortsetter å komme tilbake. Legen kan bestemme at du ikke bør bruke Usymro før infeksjonen er borte. Det er også viktig at du informerer legen dersom du har åpne kutt eller sår siden 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. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Tretthet
- Svimmelhet
- Hodepine
- Kløe (pruritus)
- Rygg-, muskel- eller leddsmerter
- Sår hals
- Rødhet og smerter på injeksjonsstedet
- Bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Tanninfeksjoner
- Soppinfeksjon i skjeden
- Depresjon
- Tett eller delvis tett nese
- Blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe på injeksjonsstedet

- Svakhetsfølelse
- Hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er forbigående
- En endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblommer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- Hudavskalling
- Akne

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos 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 kuler, feber eller leddsmerter (vaskulitt)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Blommer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid)
- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, hevet, 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 Usymro

- Usymro 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal 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.
- Ikke rist hetteglassene med Usymro. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og på esken etter EXP – utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden
- hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se avsnitt 6 «Hvordan Usymro ser ut og innholdet i pakningen»)
- hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (f.eks. at det utilsiktet har blitt frosset eller oppvarmet)
- hvis legemidlet har blitt ristet kraftig
- hvis forseglingen er brutt

Usymro 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 Usymro

- Virkestoff er ustekinumab. Hvert hetteglass inneholder 130 mg ustekinumab i 26 ml.
- Andre innholdsstoffer er EDTA-dinatriumsaltdihydrat, L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, polysorbat 80 (E433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Usymro ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Tsjekkia

Tilvirker

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32.
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

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:

Usymro konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes, tilberedes og infunderes av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

1. Beregn dose og nødvendig antall Usymro-hetteglass basert på pasientens vekt (se avsnitt 3, tabell 1, tabell 2). Hvert 26 ml hetteglass med Usymro 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 Usymro som skal tilsettes (kast 26 ml natriumklorid for hvert hetteglass med Usymro som trengs, så for 2 hetteglass kastes 52 ml, for 3 hetteglass kastes 78 ml og for 4 hetteglass kastes 104 ml).
3. Trekk opp 26 ml Usymro fra hvert hetteglass som trengs og tilsett det til en 250 ml infusjonspose. Det totale volumet i infusjonsposen skal være 250 ml. Bland forsiktig.
4. Inspiser 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 fullføres innen 8 timer etter fortynning i infusjonsposen.
6. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk, og ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Oppbevaring

Etter fortynning er kjemisk og fysikalsk stabilitet vist mellom 1,04 mg/ml og 2,08 mg/ml i 48 timer ved 2 °C - 8 °C, og i 8 timer ved 15 °C - 25 °C.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Usymro er og hva det brukes mot

Hva Usymro er

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

Usymro tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressive legemidler. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Usymro brukes mot

Usymro brukes til å behandle følgende betennelsessykdom:

- Plakkpsoriasis – hos voksne og barn som er 6 år eller eldre
- Psoriasisartritt – hos voksne
- Moderat til alvorlig Crohns sykdom – hos voksne og barn som veier minst 40 kg

Plakkpsoriasis

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

Usymro brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller i tilfeller der disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Usymro 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 i tilfeller der disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Dersom du har aktiv psoriasisartritt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke har god nok effekt av disse legemidlene, kan du få Usymro for å:

- redusere tegnene og symptomene på sykdommen
- forbedre den fysiske funksjonen
- dempe skaden på leddene

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 Usymro for å redusere tegnene og symptomene på sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Usymro

Bruk ikke Usymro

- dersom du er allergisk overfor ustekinumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom 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 bruker Usymro.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Usymro. Legen vil undersøke helsen din før hver behandling. Sørg for å fortelle legen om eventuelle andre sykdommer du har før hver behandling. Du må også fortelle det til legen hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Usymro. Hvis legen tror du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du vil få medisiner for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

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

Før du bruker Usymro, må du informere legen

- dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på Usymro – snakk med legen dersom du er usikker
- dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Usymro hemmer deler av immunsystemet og 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 nye sår eller sår i endring i psoriasisområder eller på normal hud
- dersom du får en annen form for behandling mot psoriasis og/eller psoriasisartritt – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys) – da dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet (bruk av disse behandlingene samtidig med Usymro har ikke blitt undersøkt, men det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av svakere immunforsvar)
- dersom du får eller har fått injeksjoner for å behandle allergier – det er ikke kjent om Usymro 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 bruker Usymro.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, hevet, 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 observert i en studie med psoriasispatienter behandlet med ustekinumab. Legen 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 unormal følelse på den ene siden av kroppen, ansiktslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler, vaksiner og Usymro

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler
- dersom du nylig har fått eller skal få en vaksine (noen vaksiner, kalt levende vaksiner, skal ikke gis under behandling med Usymro)
- dersom du fikk Usymro mens du var gravid, og informer barnets lege om Usymro-behandlingen før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner som BCG-vaksinen – denne brukes til å forebygge tuberkulose (levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det)

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte misdannelser hos barn som har vært eksponert for ustekinumab i livmoren. Det finnes imidlertid begrenset erfaring med bruk av ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor anbefalt å unngå bruk av Usymro under graviditet.
- Hvis du er en fertil kvinne, anbefales du å unngå å bli gravid og bruke sikker prevensjon under behandling med Usymro og i minst 15 uker etter siste behandling med Usymro.
- Usymro kan gå gjennom morsmelk til det ufødte barnet. Dersom du fikk Usymro mens du var gravid, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Usymro under graviditeten, er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksinen (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro 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 Usymro – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Usymro inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,05 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenheter (45 mg/0,5 ml hetteglass). Dette tilsvarer 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen din dersom du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Usymro

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

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

Hvor mye Usymro skal gis

Legen vil bestemme hvor mye Usymro du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år og eldre

Psoriasis eller psoriasisartritt

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

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Usymro bli gitt av lege gjennom et drypp i en blodåre i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Usymro etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Usymro 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 vil finne den riktige dosen for deg, inkludert mengden (volumet) av Usymro som skal injiseres for å gi riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av kroppsvekten din på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Dersom du veier mindre enn 60 kg, er den anbefalte dosen 0,75 mg Usymro per kg kroppsvekt.
- Dersom du veier mellom 60 kg og 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Usymro.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Usymro.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker senere, og deretter hver 12. uke.

Barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

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

Hvordan Usymro gis

- Usymro gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Usymro for deg.
- Du og legen din kan imidlertid bestemme at du skal injisere Usymro selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du selv kan injisere Usymro.
- Se «Bruksanvisning» i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Usymro 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 Usymro

Hvis du har tatt eller blitt gitt for mye Usymro, kontakt lege eller apotek med en gang. Ha alltid ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Usymro

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

Dersom du avbryter behandling med Usymro

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan få alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk akutt medisinsk hjelp dersom du merker noen av følgende symptomer:

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos personer som tar Usymro (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer). Symptomene inkluderer følgende:
 - o Problemer med å puste eller svelge
 - o Lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet eller ørhet
 - o Hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

Allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos pasienter som får ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen bestemme at du ikke bør bruke Usymro igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

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

Usymro kan svekke evnen din 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 symptomer på infeksjon når du bruker Usymro. Symptomene inkluderer:

- Feber, influensalignende symptomer, nattesvette eller vekttap
- Følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke forsvinner
- 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

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse infeksjonstegnene. Dette kan være tegn på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner, helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informer legen hvis du har noen form for infeksjon som ikke forsvinner eller fortsetter å komme tilbake. Legen kan bestemme at du ikke bør bruke Usymro før infeksjonen er borte. Det er også viktig at du informerer legen dersom du har åpne kutt eller sår siden 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. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Tretthet
- Svimmelhet
- Hodepine
- Kløe (pruritus)
- Rygg-, muskel- eller leddsmerter
- Sår hals
- Rødhet og smerter på injeksjonsstedet
- Bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Tanninfeksjoner
- Soppinfeksjon i skjeden
- Depresjon
- Tett eller delvis tett nese
- Blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe på injeksjonsstedet
- Svakhetsfølelse
- Hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er forbigående
- En endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- Hudavskalling
- Akne

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos 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 kuler, feber eller leddsmerter (vaskulitt)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid)
- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, hevet, 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 Usymro

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

Bruk ikke dette legemidlet

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og på esken etter EXP – utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden
- hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se avsnitt 6 «Hvordan Usymro ser ut og innholdet i pakningen»)
- hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (f.eks. at det utilsiktet har blitt frosset eller oppvarmet)
- hvis legemidlet har blitt ristet kraftig
- hvis forseglingen er brutt

Usymro 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 Usymro

- 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 Usymro ser ut og innholdet i pakningen

Usymro er en klar til lett ugjennomsiktig (perleaktig glans), fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske. Oppløsningen kan inneholde noen få små gjennomsiktige eller hvite proteinpartikler. Det leveres som en eske med en enkeltdose i et 2 ml hetteglass av glass. Hvert hetteglass inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Tsjekkia

Tilvirker

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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

Instruksjoner for administrering

I oppstarten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med den første injeksjonen. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du skal injisere Usymro selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du selv kan injisere Usymro. Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

- Ikke bland Usymro med andre væsker til injeksjon.
- Ikke rist hetteglassene med Usymro. Dette på grunn av at kraftig risting kan skade legemidlet. Ikke bruk legemidlet hvis det har blitt ristet kraftig.

1. Kontroller antall hetteglass og klargjør utstyret

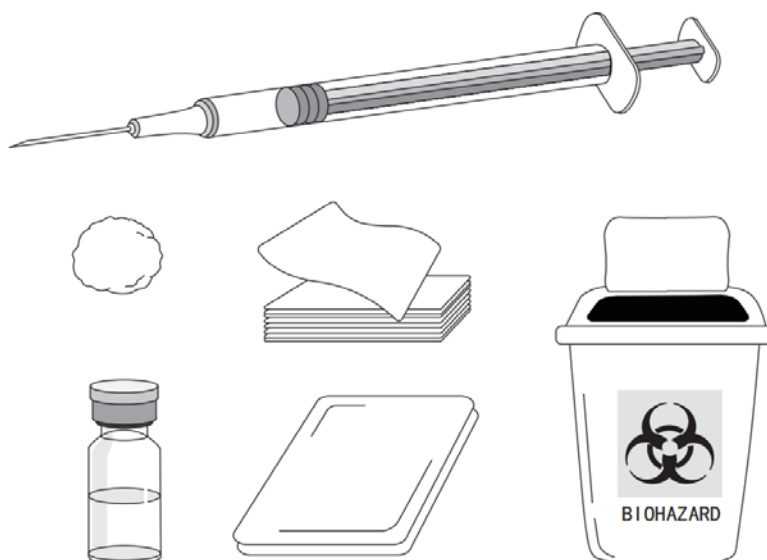
Ta hetteglasset(ene) ut av kjøleskapet. La hetteglasset stå i ca. en halvtime. Det vil gi væsken en temperatur som gjør injeksjonen mer behagelig (romtemperatur).

Kontroller hetteglasset(ene) og forsikre deg om at:

- antall hetteglass og styrken er korrekt
 - Hvis dosen din er 45 mg eller mindre, vil du få ett hetteglass med 45 mg Usymro.
 - Hvis dosen din er 90 mg, vil du få to hetteglass med 45 mg Usymro, og du må gi deg selv to injeksjoner. Velg to ulike steder for injeksjonene (for eksempel én injeksjon i høyre lår og den andre i venstre lår), og gi injeksjonene rett etter hverandre. Bruk en ny sprøyte og kanyle til hver injeksjon.
- det er riktig medisin
- utløpsdatoen ikke er passert
- hetteglasset ikke er ødelagt og at forseglingen ikke er brutt
- oppløsningen i hetteglasset er klar til lett ugjennomsiktig (perleaktig glans) og fargeløs til svakt gul
- oppløsningen ikke er misfarget eller uklar og ikke inneholder fremmede partikler
- oppløsningen ikke er frosset

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

Samle sammen alt du trenger og legg det frem på en ren overflate. Dette inkluderer sprøyte, kanyle (nål), antiseptiske servietter, en bomullsdott eller gaskompress og en beholder for skarpe gjenstander (se figur 1).

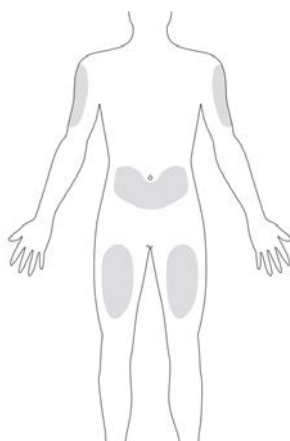


Figur 1

2. Velg og klargjør injeksjonsstedet

Velg injeksjonssted (se figur 2).

- Usymro gis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Gode steder for injeksjon er øvre lår og rundt mageområdet (abdomen) minst 5 cm fra navlen.
- Hvis mulig, unngå å bruke områder av huden som viser tegn til psoriasis.
- Hvis noen skal hjelpe deg med å sette injeksjonen, kan han eller hun også velge overarmene som injeksjonssted.



* Områder i grått er anbefalte injeksjonssteder

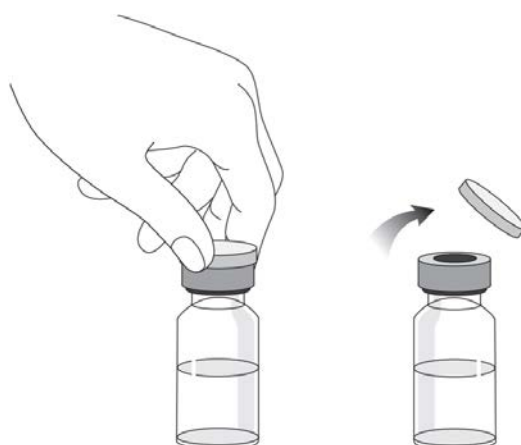
Figur 2

Klargjør injeksjonsstedet

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Tørk av huden på injeksjonsstedet med en antiseptisk serviett.
- Ikke rør dette området igjen før du setter injeksjonen.

3. Klargjør dosen

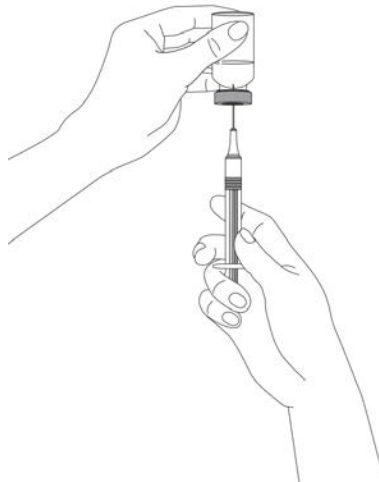
- Ta toppen av hetteglasset (se figur 3).



Figur 3

- Ikke fjern proppen.
- Rengjør proppen med en antiseptisk serviett.
- Sett hetteglasset på en plan overflate.
- Ta opp sprøyten og fjern kanylebeskyttelsen.
- Ikke rør kanylen eller la kanylen komme borti noe.

- Stikk kanylen gjennom gummiproppen.
- Snu hetteglasset og sprøyte opp ned.
- Dra sprøytestempelet ut for å fylle sprøyten med mengden av væske som er forskrevet av legen.
- Det er viktig at kanylen alltid er i væsken. Det forhindrer at det dannes seg luftbobler i sprøyten (se figur 4).



Figur 4

- Fjern kanylen fra hetteglasset.
- Hold sprøyten med kanylen vendt oppover for å kontrollere om det finnes luftbobler inni sprøyten.
- Hvis det er luftbobler, dunk forsiktig på siden av sprøyten til luftboblene kommer opp til toppen av sprøyten (se figur 5).



Figur 5

- Trykk deretter sprøytestempelet ned til all luft (men ikke noe væske) er fjernet.
- Ikke legg sprøyten ned eller la kanylen komme borti noe.

4. Injisere dosen

- Knip forsiktig den rengjorte huden mellom tommel og pekefinger. Ikke klem hardt.
- Stikk kanylen gjennom huden som er knepet sammen.
- Trykk sprøytestempelet med tommelen så langt det går for å injisere all væsken. Trykk langsomt og jevnt, mens du forsiktig holder huden sammenknepet.
- Når stempelet er trykket så langt det går, ta ut kanylen og slipp huden.

5. Etter injeksjonen

- Trykk en antiseptisk serviett over injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.

- Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt.
- Du kan trykke en bomullsdott eller gaskompress på injeksjonsstedet og holde i 10 sekunder.
- Ikke gni på huden på injeksjonsstedet. Du kan dekke injeksjonsstedet med et lite plaster om nødvendig.

6. Kassering

- Brukte sprøyter og kanyler skal kastes i en beholder for skarpe gjenstander. For din og andres sikkerhet må du aldri bruke kanyler eller sprøyter på nytt. Kast beholderen for skarpe gjenstander i henhold til lokale retningslinjer.
- Tomme hetteglass, antiseptiske servietter og annet utstyr kan kastes som vanlig avfall.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Usymro er og hva det brukes mot

Hva Usymro er

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

Usymro tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressive legemidler. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Usymro brukes mot

Usymro brukes til å behandle følgende betennelsessykdom:

- Plakkpsoriasis – hos voksne og barn som er 6 år eller eldre
- Psoriasisartritt – hos voksne
- Moderat til alvorlig Crohns sykdom – hos voksne og barn som veier minst 40 kg

Plakkpsoriasis

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

Usymro brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller i tilfeller der disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Usymro 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 i tilfeller der disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Dersom du har aktiv psoriasisartritt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke har god nok effekt av disse legemidlene, kan du få Usymro for å:

- redusere tegnene og symptomene på sykdommen
- forbedre den fysiske funksjonen
- dempe skaden på leddene

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 Usymro for å redusere tegnene og symptomene på sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Usymro

Bruk ikke Usymro

- dersom du er allergisk overfor ustekinumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom 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 bruker Usymro.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Usymro. Legen vil undersøke helsen din før behandling. Sørg for å fortelle legen om eventuelle andre sykdommer du har før behandling. Du må også fortelle det til legen hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Usymro. Hvis legen tror du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du vil få medisiner for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

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

Før du bruker Usymro, må du informere legen

- dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på Usymro – snakk med legen dersom du er usikker
- dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Usymro hemmer deler av immunsystemet og 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 nye sår eller sår i endring i psoriasisområder eller på normal hud
- dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på lateks eller Usymro-injeksjon – beholderen med dette legemidlet inneholder lateksgummi, som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos personer som er sensitive overfor lateks. Se «Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger» under avsnitt 4 for tegn på en allergisk reaksjon
- dersom du får en annen form for behandling mot psoriasis og/eller psoriasisartritt – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys) – da dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet (bruk av disse behandlingene samtidig med Usymro har ikke blitt undersøkt, men det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av svakere immunforsvar)
- dersom du får eller har fått injeksjoner for å behandle allergier – det er ikke kjent om Usymro

- 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 bruker Usymro.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, hevet, 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 observert i en studie med psoriasispatienter behandlet med ustekinumab. Legen vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystsmarter, svakhet eller unormal følelse på den ene siden av kroppen, ansiktsslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler, vaksiner og Usymro

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler
- dersom du nylig har fått eller skal få en vaksine (noen vaksiner, kalt levende vaksiner, skal ikke gis under behandling med Usymro)
- dersom du fikk Usymro mens du var gravid, og informer barnets lege om Usymro-behandlingen før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner som BCG-vaksinen – denne brukes til å forebygge tuberkulose (levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det)

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte misdannelser hos barn som har vært eksponert for ustekinumab i livmoren. Det finnes imidlertid begrenset erfaring med bruk av ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor anbefalt å unngå bruk av Usymro under graviditet.
- Hvis du er en fertil kvinne, anbefales du å unngå å bli gravid og bruke sikker prevensjon under behandling med Usymro og i minst 15 uker etter siste behandling med Usymro.
- Usymro kan gå gjennom morsmelken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Usymro mens du var gravid, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Usymro under graviditeten, er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksinen (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro 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 Usymro – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Usymro inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,05 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenheter (45 mg/0,5 ml ferdigfylt sprøyte). Dette tilsvarer 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen din dersom du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Usymro

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

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

Hvor mye Usymro skal gis

Legen vil bestemme hvor mye Usymro du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år og eldre.

Psoriasis eller psoriasisartritt

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

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Usymro bli gitt av lege gjennom et drypp i en blodåre i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Usymro etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Usymro 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 vil finne den riktige dosen for deg, inkludert mengden (volumet) av Usymro som skal injiseres for å gi riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av kroppsvekten din på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Det finnes hetteglass med 45 mg for barn som skal ha lavere dose enn 45 mg.
- Dersom du veier mindre enn 60 kg, er den anbefalte dosen 0,75 mg Usymro per kg kroppsvekt.
- Dersom du veier mellom 60 kg og 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Usymro.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Usymro.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker senere, og deretter hver 12. uke.

Barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

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

Hvordan Usymro gis

- Usymro gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Usymro for deg.
- Du og legen din kan imidlertid bestemme at du skal injisere Usymro selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du selv kan injisere Usymro.
- Se «Bruksanvisning» i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Usymro 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 Usymro

Hvis du har tatt eller blitt gitt for mye Usymro, kontakt lege eller apotek med en gang. Ha alltid

ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Usymro

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

Dersom du avbryter behandling med Usymro

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan få alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk akutt medisinsk hjelp dersom du merker noen av følgende symptomer:

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos personer som tar Usymro (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer). Symptomene inkluderer følgende:
 - o Problemer med å puste eller svelge
 - o Lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet eller ørhet
 - o Hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

Allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos pasienter som får ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen bestemme at du ikke bør bruke Usymro igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

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

Usymro kan svekke evnen din 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 symptomer på infeksjon når du bruker Usymro. Symptomene inkluderer:

- Feber, influensalignende symptomer, nattesvette eller vekttap
- Følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke forsvinner
- 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

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse infeksjonstegnene. Dette kan være tegn på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner, helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informer legen hvis du har noen form for infeksjon som ikke forsvinner eller fortsetter å komme tilbake. Legen kan bestemme at du ikke bør bruke Usymro før infeksjonen er borte. Det er også viktig at du informerer legen dersom du har åpne kutt eller sår siden 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. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Tretthet
- Svimmelhet
- Hodepine
- Kløe (pruritus)
- Rygg-, muskel- eller leddsmerter
- Sår hals
- Rødhet og smerter på injeksjonsstedet
- Bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Tanninfeksjoner
- Soppinfeksjon i skjeden
- Depresjon
- Tett eller delvis tett nese
- Blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe på injeksjonsstedet
- Svakhetsfølelse
- Hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er forbigående
- En endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- Hudavskalling
- Akne

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos 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 kuler, feber eller leddsmerter (vaskulitt)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid)
- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, hevet, 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 Usymro

- 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.
- Individuelle ferdigfylte sprøyter med Usymro kan ved behov oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 40 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Datoen for når den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet første gang og destruksjonsdatoen skal noteres i de åpne feltene på ytteremballasjen. Destruksjonsdatoen må ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen som står på esken. Etter at en sprøyte har blitt oppbevart i romtemperatur (høyst 30 °C), skal den ikke legges tilbake i kjøleskapet. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 40 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist på de ferdigfylte sprøytene med Usymro. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og på esken etter EXP – utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden
- hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se avsnitt 6 «Hvordan Usymro ser ut og innholdet i pakningen»)
- hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (f.eks. at det utilsiktet har blitt frosset eller oppvarmet)
- hvis legemidlet har blitt ristet kraftig

Usymro 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 Usymro

- 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 Usymro ser ut og innholdet i pakningen

Usymro er en klar til lett ugjennomsiktig (perleaktig glans), fargeløs til svakt 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 av glass. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Tsjekkia

Tilvirker

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

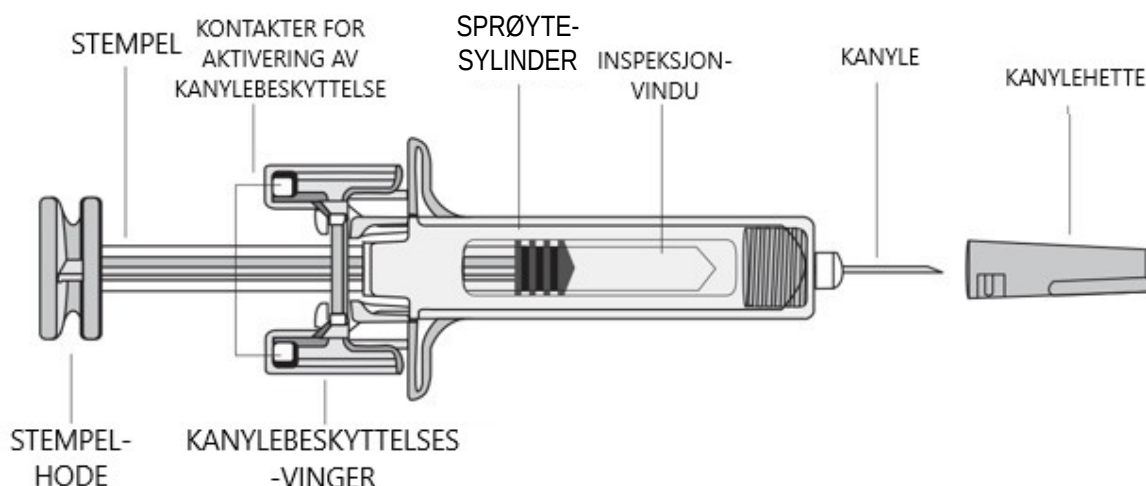
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Instruksjoner for administrering

I oppstarten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med den første injeksjonen. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du skal injisere Usymro selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du selv kan injisere Usymro. Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

- Ikke bland Usymro med andre væsker til injeksjon.
- Ikke rist på de ferdigfylte sprøytene med Usymro. Dette på grunn av at kraftig risting kan skade legemidlet. Ikke bruk legemidlet hvis det har blitt ristet kraftig.

Figur 1 viser hvordan den ferdigfylte sprøyten ser ut.



Figur 1

1. Kontroller antall ferdigfylte sprøyter og klargjør utstyret

Klargjør den ferdigfylte sprøyten for bruk.

- Ta den/de ferdigfylte sprøyten(e) ut av kjøleskapet. La sprøyten ligge ute av esken i ca. en halvtime. Det vil gi væsken en temperatur som gjør injeksjonen mer behagelig (romtemperatur). Ikke ta av kanylehetten mens sprøyten når romtemperatur.
- Hold den ferdigfylte sprøyten i selve sylindren og la den beskyttede kanylen peke oppover.
- Ikke hold på stempelhodet, stempelet, kanylens beskyttelsesvinger eller kanylehetten.
- Ikke trekk stempelet bakover på noe tidspunkt.
- Ikke fjern kanylehetten fra den ferdigfylte sprøyten før instruksjonene viser det.

Kontroller den/de ferdigfylte sprøyten(e) og forsikre deg om at

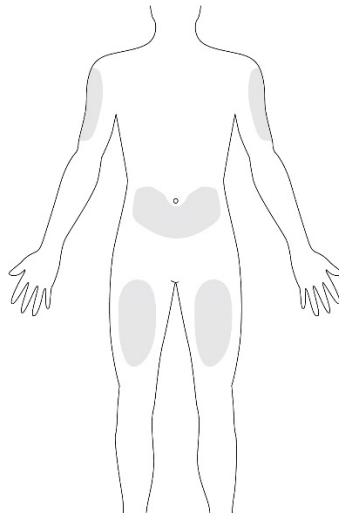
- antall ferdigfylte sprøyter og styrken er korrekt
 - o Hvis dosen din er 45 mg eller mindre, vil du få én ferdigfylt sprøyte med 45 mg Usymro.
 - o Hvis dosen din er 90 mg, vil du få to ferdigfylte sprøyter med 45 mg Usymro, og du må gi deg selv to injeksjoner. Velg to ulike steder for injeksjonene (f.eks. én injeksjon i høyre lår og den andre i venstre lår), og gi injeksjonene rett etter hverandre.
- det er riktig medisin
- utløpsdatoen ikke er passert
- den ferdigfylte sprøyten ikke er ødelagt
- oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten er klar til svakt ugjennomsiktig og fargeløs til svakt gul
- oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten ikke er misfarget eller uklar og ikke inneholder fremmede partikler
- oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten ikke er frosset

Samle sammen alt du trenger og legg det frem på en ren overflate. Dette inkluderer antiseptiske servietter, en bomullsdott eller gaskompress og en beholder for skarpe gjenstander.

2. Velg og klargjør injeksjonsstedet

Velg injeksjonssted (se figur 2).

- Usymro gis som en injeksjon hunder huden (subkutan).
- Gode steder for injeksjon er øvre lår og rundt mageområdet (abdomen) minst 5 cm fra navlen.
- Hvis mulig, unngå å bruke områder av huden som viser tegn til psoriasis.
- Hvis noen skal hjelpe deg med å sette injeksjonen, kan han eller hun også velge overarmene som injeksjonssted.



* Områder i grått er anbefalte injeksjonssteder.

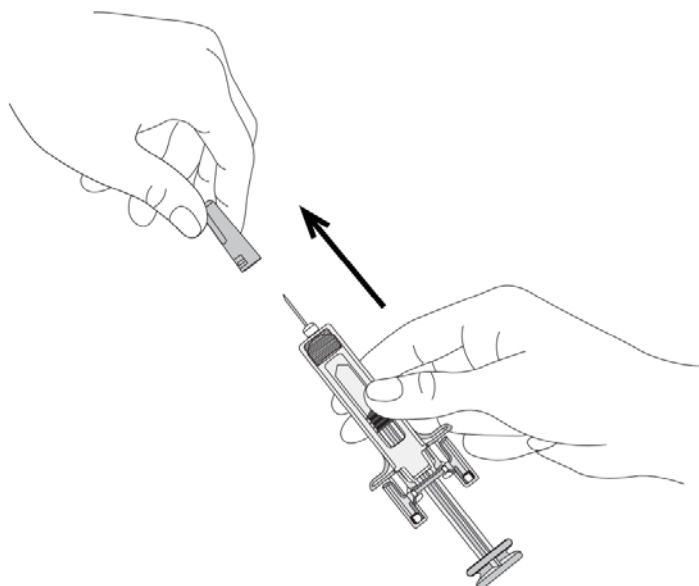
Figur 2

Klargjør injeksjonsstedet

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Tørk av huden på injeksjonsstedet med en antiseptisk serviett.
- Ikke rør dette området igjen før du setter injeksjonen.

3. Fjern kanylehetten (se figur 3)

- Kanylehetten skal ikke fjernes før du er klar til å injisere dosen.
- Ta opp den ferdigfylte sprøyten og hold den i selve sylindren med én hånd.
- Trekk kanylehetten rett av og kast den. Ikke berør stempelet når du gjør dette.

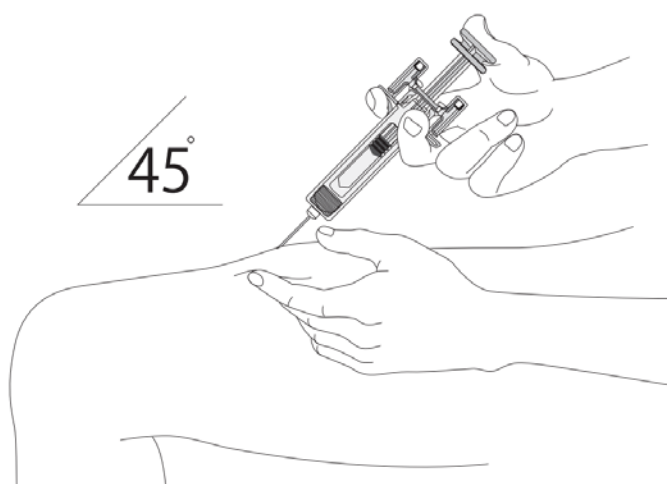


Figur 3

- Det kan være du ser en luftboble i den ferdigfylte sprøyten eller en dråpe væske på kanylespissen. Begge deler er normalt, og du trenger ikke fjerne dette.
- Ikke rør kanylen eller la kanylen komme borti noe.
- Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du mister den uten at kanyleheetten er på. Hvis dette skjer, må du kontakte lege eller apotek.
- Injiser dosen umiddelbart etter at kanylehetten er fjernet.

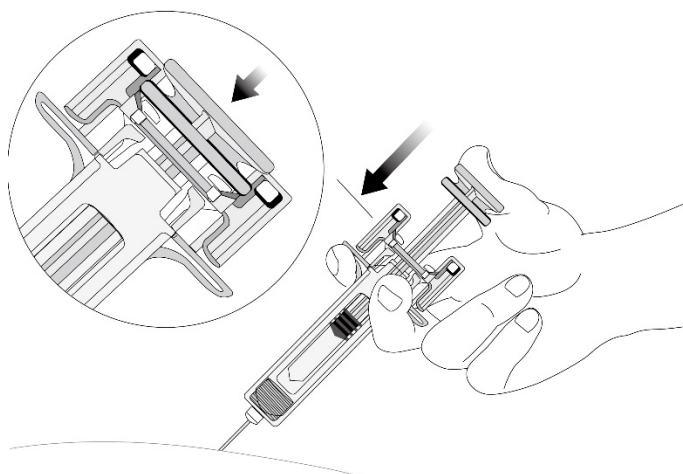
4. Injiser dosen

- Hold den ferdigfylte sprøyten med én hånd mellom langfinger og pekefinger og plasser tommelen på toppen av stempelhodet. Bruk den andre hånden og knip forsiktig den rengjorte huden sammen mellom tommel og pekefinger. Ikke klem hardt.
- Ikke trekk stempelet bakover på noe tidspunkt.
- I én rask bevegelse stikk kanylen inn gjennom huden så langt det lar seg gjøre (se figur 4).



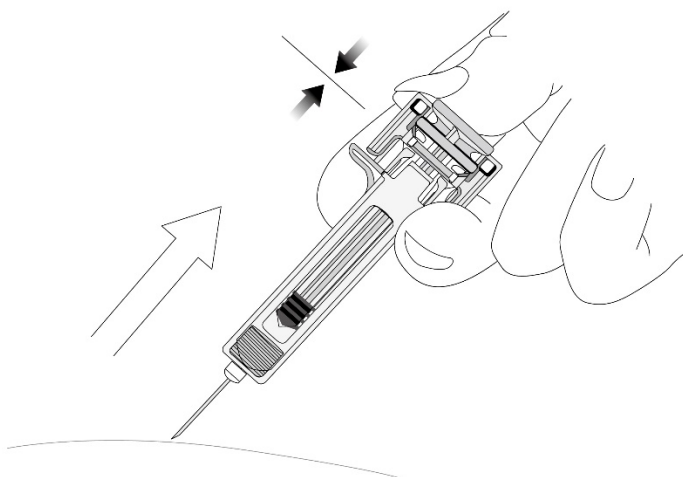
Figur 4

- Injiser hele mengden av legemidlet ved å trykke ned stempelet til stempelhodet er helt nede mellom kanylens beskyttelsesvinger (se figur 5).



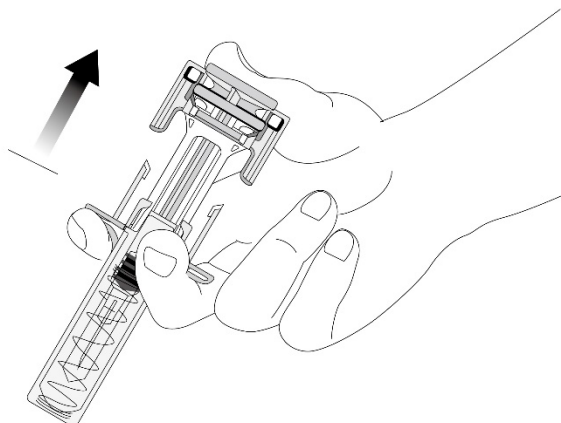
Figur 5

- Når stempelet er trykket så langt det går, fortsett å trykke på stempelhodet mens du drar ut kanylen og slipp huden (se figur 6).



Figur 6

- Fjern tommelen sakte fra stempelhodet slik at den tomme sprøyten beveger seg oppover til hele kanylen dekkes av kanylebeskyttelsen som vist i figur 7.



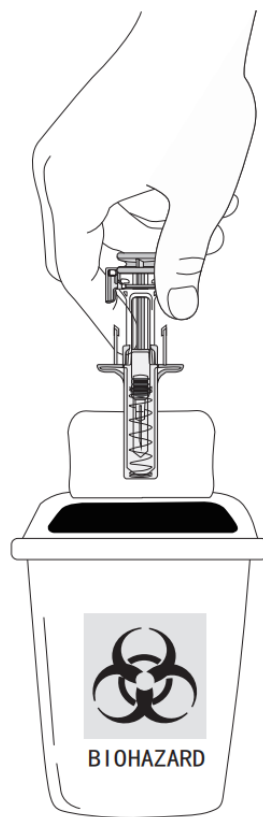
Figur 7

5. Etter injeksjonen

- Trykk en antiseptisk serviett over injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.
- Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt.
- Du kan trykke en bomullsdott eller gaskompress på injeksjonsstedet og holde i 10 sekunder.
- Ikke gni på huden på injeksjonsstedet. Du kan dekke injeksjonsstedet med et lite plaster om nødvendig.

6. Kassering

- Brukte sprøyter skal kastes i en beholder for skarpe gjenstander (se figur 8). For din og andres sikkerhet må du aldri bruke sprøyter på nytt. Kast beholderen for skarpe gjenstander i henhold til lokale retningslinjer.
- Antiseptiske servietter og annet utstyr kan kastes som vanlig avfall.



Figur 8

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

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

1. Hva Usymro er og hva det brukes mot

Hva Usymro er

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

Usymro tilhører en gruppe legemidler som kalles immunsuppressive legemidler. Dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet.

Hva Usymro brukes mot

Usymro brukes til å behandle følgende betennelsessykdom:

- Plakkpsoriasis – hos voksne og barn som er 6 år eller eldre
- Psoriasisartritt – hos voksne
- Moderat til alvorlig Crohns sykdom – hos voksne og barn som veier minst 40 kg

Plakkpsoriasis

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

Usymro brukes hos voksne med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som ikke kan bruke ciklosporin, metotreksat eller fototerapi, eller i tilfeller der disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Usymro 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 i tilfeller der disse behandlingene ikke har hatt effekt.

Psoriasisartritt

Psoriasisartritt er en betennelsessykdom i leddene som vanligvis ledsages av psoriasis. Dersom du har aktiv psoriasisartritt, vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke har god nok effekt av disse legemidlene, kan du få Usymro for å:

- redusere tegnene og symptomene på sykdommen
- forbedre den fysiske funksjonen
- dempe skaden på leddene

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 Usymro for å redusere tegnene og symptomene på sykdommen.

2. Hva du må vite før du bruker Usymro

Bruk ikke Usymro

- dersom du er allergisk overfor ustekinumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom 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 bruker Usymro.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Usymro. Legen vil undersøke helsen din før behandling. Sørg for å fortelle legen om eventuelle andre sykdommer du har før behandling. Du må også fortelle det til legen hvis du nylig har vært nær noen som kan ha tuberkulose. Legen vil undersøke deg og ta en prøve for tuberkulose før du får Usymro. Hvis legen tror du står i fare for å få tuberkulose, kan det hende du vil få medisiner for å behandle det.

Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger

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

Før du bruker Usymro, må du informere legen

- dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på Usymro – snakk med legen dersom du er usikker
- dersom du noen gang har hatt en eller annen form for kreft – dette er på grunn av at immunsuppressive legemidler som Usymro hemmer deler av immunsystemet og 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 nye sår eller sår i endring i psoriasisområder eller på normal hud
- dersom du noen gang har hatt en allergisk reaksjon på lateks eller Usymro-injeksjon – beholderen med dette legemidlet inneholder lateksgummi, som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner hos personer som er sensitive overfor lateks. Se «Vær oppmerksom på alvorlige bivirkninger» under avsnitt 4 for tegn på en allergisk reaksjon
- dersom du får en annen form for behandling mot psoriasis og/eller psoriasisartritt – slik som andre immunsuppressive legemidler eller fototerapi (når kroppen din behandles med en type ultrafiolett (UV) lys) – da dette er legemidler som hemmer deler av immunsystemet (bruk av disse behandlingene samtidig med Usymro har ikke blitt undersøkt, men det er likevel mulig at sannsynligheten for sykdommer øker på grunn av svakere immunforsvar)
- dersom du får eller har fått injeksjoner for å behandle allergier – det er ikke kjent om Usymro

- 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 bruker Usymro.

Noen pasienter har opplevd lupuslignende reaksjoner, inkludert hudlupus eller lupuslignende syndrom, under behandling med ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får et rødt, hevet, 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 observert i en studie med psoriasispatienter behandlet med ustekinumab. Legen vil regelmessig sjekke dine risikofaktorer for hjertesykdom og slag for å sikre at de håndteres riktig. Oppsøk legehjelp umiddelbart dersom du får brystsmarter, svakhet eller unormal følelse på den ene siden av kroppen, ansiktsslammelse eller tale- eller synsforstyrrelser.

Barn og ungdom

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

Andre legemidler, vaksiner og Usymro

Snakk med lege eller apotek

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler
- dersom du nylig har fått eller skal få en vaksine (noen vaksiner, kalt levende vaksiner, skal ikke gis under behandling med Usymro)
- dersom du fikk Usymro mens du var gravid, og informer barnets lege om Usymro-behandlingen før barnet får vaksiner, inkludert levende vaksiner som BCG-vaksinen – denne brukes til å forebygge tuberkulose (levende vaksiner er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro under graviditeten, med mindre barnets lege anbefaler det)

Graviditet og amming

- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Det er ikke vist høyere risiko for medfødte misdannelser hos barn som har vært eksponert for ustekinumab i livmoren. Det finnes imidlertid begrenset erfaring med bruk av ustekinumab hos gravide kvinner. Det er derfor anbefalt å unngå bruk av Usymro under graviditet.
- Hvis du er en fertil kvinne, anbefales du å unngå å bli gravid og bruke sikker prevensjon under behandling med Usymro og i minst 15 uker etter siste behandling med Usymro.
- Usymro kan gå gjennom morsmelken til det ufødte barnet. Dersom du fikk Usymro mens du var gravid, kan barnet ditt ha høyere risiko for å få en infeksjon.
- Dersom du fikk Usymro under graviditeten, er det viktig at du snakker med barnets lege eller annet helsepersonell før barnet får vaksiner. Levende vaksiner, slik som BCG-vaksinen (brukes til å forebygge tuberkulose), er ikke anbefalt for barnet ditt de første tolv månedene etter fødselen hvis du fikk Usymro 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 Usymro – ikke gjør begge deler.

Kjøring og bruk av maskiner

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

Usymro inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,10 mg polysorbat 80 (E433) i hver doseenheter (90 mg/ml ferdigfylt sprøyte). Dette tilsvarer 0,10 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Informer legen din dersom du eller barnet ditt har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Usymro

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

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

Hvor mye Usymro skal gis

Legen vil bestemme hvor mye Usymro du trenger å bruke og hvor lenge du skal bruke det.

Voksne som er 18 år og eldre.

Psoriasis eller psoriasisartritt

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

Crohns sykdom

- Ved behandling vil den første dosen med ca. 6 mg/kg Usymro bli gitt av lege gjennom et drypp i en blodåre i armen (intravenøs infusjon). Etter startdosen vil du få neste dose med 90 mg Usymro etter 8 uker, deretter hver 12. uke, som en injeksjon under huden (subkutan).
- Hos noen pasienter kan 90 mg Usymro 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 vil finne den riktige dosen for deg, inkludert mengden (volumet) av Usymro som skal injiseres for å gi riktig dose. Riktig dose for deg avhenger av kroppsvekten din på det tidspunktet den enkelte dosen gis.
- Det finnes hetteglass med 45 mg for barn som skal ha lavere dose enn 45 mg.
- Dersom du veier mindre enn 60 kg, er den anbefalte dosen 0,75 mg Usymro per kg kroppsvekt.
- Dersom du veier mellom 60 kg og 100 kg, er den anbefalte dosen 45 mg Usymro.
- Dersom du veier mer enn 100 kg, er den anbefalte dosen 90 mg Usymro.
- Etter startdosen vil du få neste dose 4 uker senere, og deretter hver 12. uke.

Barn som veier minst 40 kg

Crohns sykdom

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

Hvordan Usymro gis

- Usymro gis som en injeksjon under huden (subkutan). I begynnelsen av behandlingen kan helsepersonell eller pleiepersonell injisere Usymro for deg.
- Du og legen din kan imidlertid bestemme at du skal injisere Usymro selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du selv kan injisere Usymro.
- Se «Bruksanvisning» i slutten av dette pakningsvedlegget for informasjon om hvordan Usymro 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 Usymro

Hvis du har tatt eller blitt gitt for mye Usymro, kontakt lege eller apotek med en gang. Ha alltid

ytteremballasjen til legemidlet med deg, selv om den er tom.

Dersom du har glemt å ta Usymro

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

Dersom du avbryter behandling med Usymro

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

Alvorlige bivirkninger

Noen pasienter kan få alvorlige bivirkninger som krever umiddelbar behandling.

Allergiske reaksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart eller oppsøk akutt medisinsk hjelp dersom du merker noen av følgende symptomer:

- Alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaksi) oppstår sjeldent hos personer som tar Usymro (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer). Symptomene inkluderer følgende:
 - o Problemer med å puste eller svelge
 - o Lavt blodtrykk, som kan forårsake svimmelhet eller ørhet
 - o Hevelse i ansiktet, leppene, munnen eller halsen
- Vanlige tegn på en allergisk reaksjon inkluderer hudutslett og elveblest (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer).

Allergiske lungereaksjoner og lungebetennelse har i sjeldne tilfeller blitt rapportert hos pasienter som får ustekinumab. Snakk med lege umiddelbart dersom du får symptomer som hoste, kortpustethet og feber.

Dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon, kan legen bestemme at du ikke bør bruke Usymro igjen.

Infeksjoner – disse kan kreve umiddelbar behandling. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer:

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

Usymro kan svekke evnen din 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 symptomer på infeksjon når du bruker Usymro. Symptomene inkluderer:

- Feber, influensalignende symptomer, nattesvette eller vekttap
- Følelse av å være trøtt eller kortpustet, hoste som ikke forsvinner
- 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

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse infeksjonstegnene. Dette kan være tegn på infeksjoner som luftveisinfeksjoner, hudinfeksjoner, helvetesild eller opportunistiske infeksjoner, som kan få alvorlige følger. Informer legen hvis du har noen form for infeksjon som ikke forsvinner eller fortsetter å komme tilbake. Legen kan bestemme at du ikke bør bruke Usymro før infeksjonen er borte. Det er også viktig at du informerer legen dersom du har åpne kutt eller sår siden 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. Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av disse symptomene.

Andre bivirkninger

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- Diaré
- Kvalme
- Oppkast
- Tretthet
- Svimmelhet
- Hodepine
- Kløe (pruritus)
- Rygg-, muskel- eller leddsmerter
- Sår hals
- Rødhet og smerter på injeksjonsstedet
- Bihulebetennelse

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- Tanninfeksjoner
- Soppinfeksjon i skjeden
- Depresjon
- Tett eller delvis tett nese
- Blødninger, blåmerker, hardhet, hevelse og kløe på injeksjonsstedet
- Svakhetsfølelse
- Hengende øyelokk og hengende muskler på den ene siden av ansiktet (facialisparese eller Bells parese), som vanligvis er forbigående
- En endring i psoriasis med rødhet og nye små gule eller hvite hudblemmer, noen ganger ledsaget av feber (pustuløs psoriasis)
- Hudavskalling
- Akne

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos 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 kuler, feber eller leddsmerter (vaskulitt)

Svært sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 personer)

- Blemmer i huden som kan være røde, kløende og smertefulle (bulløs pemfigoid)
- Hudlupus eller lupuslignende syndrom (rødt, hevet, 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 Usymro

- 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.
- Individuelle ferdigfylte sprøyter med Usymro kan ved behov oppbevares i romtemperatur ved høyst 30 °C i en enkeltperiode på maksimalt 40 dager. Sprøyten skal oppbevares i originalesken for å beskytte mot lys. Datoen for når den ferdigfylte sprøyten tas ut av kjøleskapet første gang og destruksjonsdatoen skal noteres i de åpne feltene på ytteremballasjen. Destruksjonsdatoen må ikke overskride den opprinnelige utløpsdatoen som står på esken. Etter at en sprøyte har blitt oppbevart i romtemperatur (høyst 30 °C), skal den ikke legges tilbake i kjøleskapet. Kast sprøyten dersom den ikke brukes innen 40 dager ved oppbevaring i romtemperatur, eller ved opprinnelig utløpsdato, avhengig av hva som kommer først.
- Ikke rist på de ferdigfylte sprøytene med Usymro. Langvarig risting kan skade legemidlet.

Bruk ikke dette legemidlet

- etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og på esken etter EXP – utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden
- hvis væsken er misfarget, uklar eller du kan se fremmede partikler som flyter rundt i den (se avsnitt 6 «Hvordan Usymro ser ut og innholdet i pakningen»)
- hvis du vet eller tror at legemidlet kan ha blitt utsatt for ekstreme temperaturer (f.eks. at det utilsiktet har blitt frosset eller oppvarmet)
- hvis legemidlet har blitt ristet kraftig

Usymro 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 Usymro

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

Hvordan Usymro ser ut og innholdet i pakningen

Usymro er en klar til lett ugjennomsiktig (perleaktig glans), fargeløs til svakt 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 av glass. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 90 mg ustekinumab i 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Tsjekkia

Tilvirker

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

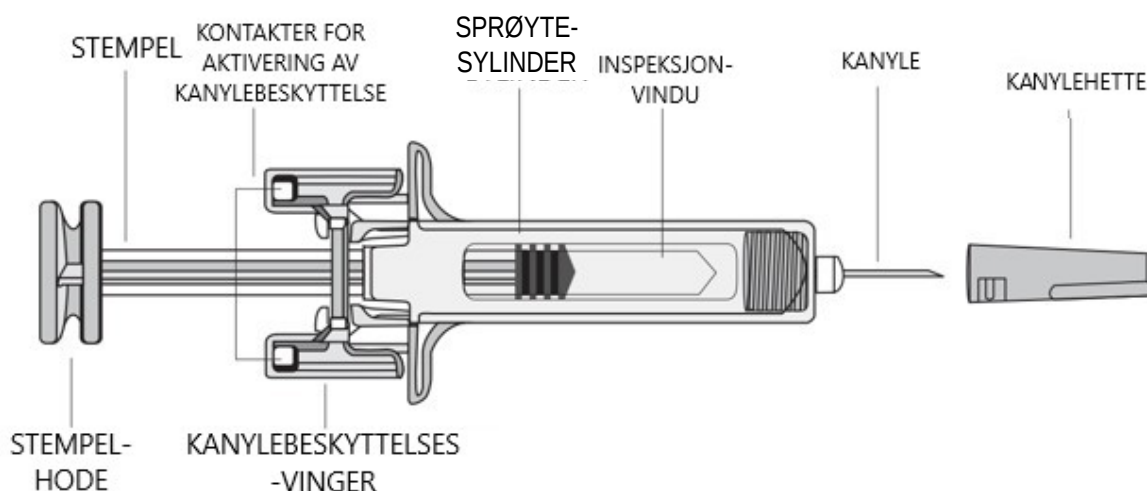
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Instruksjoner for administrering

I oppstarten av behandlingen vil helsepersonell hjelpe deg med den første injeksjonen. Du og legen din kan imidlertid bestemme at du skal injisere Usymro selv. I så fall vil du få opplæring i hvordan du selv kan injisere Usymro. Snakk med lege dersom du har spørsmål om hvordan du skal sette en injeksjon på deg selv.

- Ikke bland Usymro med andre væsker til injeksjon.
- Ikke rist på de ferdigfylte sprøytene med Usymro. Dette på grunn av at kraftig risting kan skade legemidlet. Ikke bruk legemidlet hvis det har blitt ristet kraftig.

Figur 1 viser hvordan den ferdigfylte sprøyten ser ut.



Figur 1

1. Kontroller antall ferdigfylte sprøyter og klargjør utstyret

Klargjør den ferdigfylte sprøyten for bruk.

- Ta den/de ferdigfylte sprøyten(e) ut av kjøleskapet. La sprøyten ligge ute av esken i ca. en halvtime. Det vil gi væsken en temperatur som gjør injeksjonen mer behagelig (romtemperatur). Ikke ta av kanylehetten mens sprøyten når romtemperatur.
- Hold den ferdigfylte sprøyten i selve sylindere og la den beskyttede kanylen peke oppover.
- Ikke hold på stempelhodet, stempelet, kanylens beskyttelsesvinger eller kanylehetten.
- Ikke trekk stempelet bakover på noe tidspunkt.
- Ikke fjern kanylehetten fra den ferdigfylte sprøyten før instruksjonene viser det.

Kontroller den/de ferdigfylte sprøyten(e) og forsikre deg om at

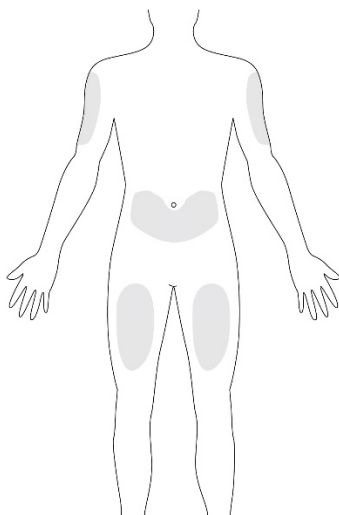
- antall ferdigfylte sprøyter og styrken er korrekt
 - o Hvis dosen din er 90 mg, vil du få én ferdigfylt sprøyte med 90 mg Usymro.
- det er riktig medisin
- utløpsdatoen ikke er passert
- den ferdigfylte sprøyten ikke er ødelagt
- oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten er klar til svakt ugjennomsiktig og fargeløs til svakt gul
- oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten ikke er misfarget eller uklar og ikke inneholder fremmede partikler
- oppløsningen i den ferdigfylte sprøyten ikke er frosset

Samle sammen alt du trenger og legg det frem på en ren overflate. Dette inkluderer antiseptiske servietter, en bomullsdott eller gaskompress og en beholder for skarpe gjenstander.

2. Velg og klargjør injeksjonsstedet

Velg injeksjonssted (se figur 2).

- Usymro gis som en injeksjon under huden (subkutan).
- Gode steder for injeksjon er øvre lår og rundt mageområdet (abdomen) minst 5 cm fra navlen.
- Hvis mulig, unngå å bruke områder av huden som viser tegn til psoriasis.
- Hvis noen skal hjelpe deg med å sette injeksjonen, kan han eller hun også velge overarmene som injeksjonssted.



* Områder i grått er anbefalte injeksjonssteder.

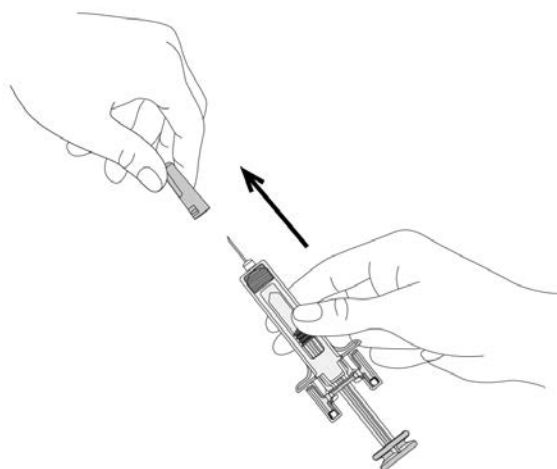
Figur 2

Klargjør injeksjonsstedet

- Vask hendene grundig med såpe og vann.
- Tørk av huden på injeksjonsstedet med en antiseptisk serviett.
- Ikke rør dette området igjen før du setter injeksjonen.

3. Fjern kanylehetten (se figur 3)

- Kanylehetten skal ikke fjernes før du er klar til å injisere dosen.
- Ta opp den ferdigfylte sprøyten og hold den i selve sylindren med én hånd.
- Trekk kanylehetten rett av og kast den. Ikke berør stempelet når du gjør dette.



Figur 3

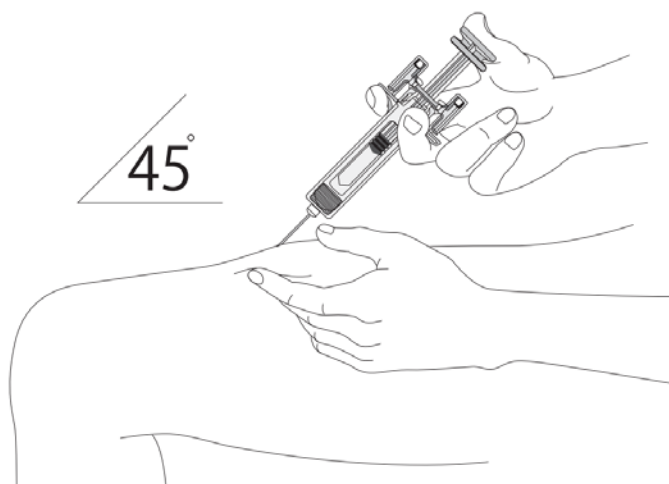
- Det kan være du ser en luftboble i den ferdigfylte sprøyten eller en dråpe væske på

kanylespissen. Begge deler er normalt, og du trenger ikke fjerne dette.

- Ikke rør kanylen eller la kanylen komme borti noe.
- Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du mister den uten at kanylehetten er på. Hvis dette skjer, må du kontakte lege eller apotek.
- Injiser dosen umiddelbart etter at kanylehetten er fjernet.

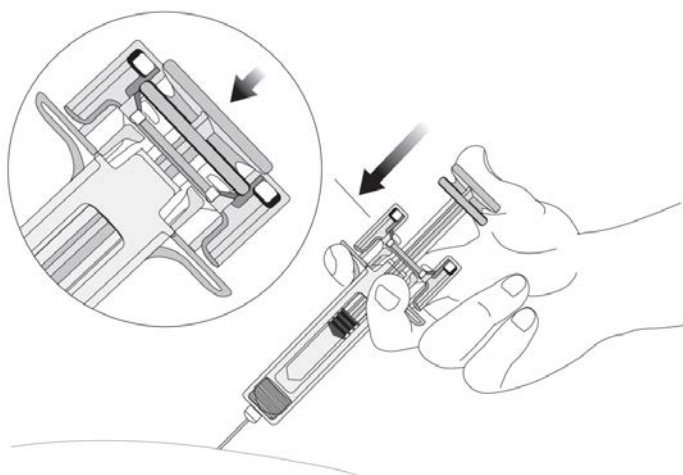
4. Injiser dosen

- Hold den ferdigfylte sprøyten med én hånd mellom langfinger og pekefinger og plasser tommelen på toppen av stempelhodet. Bruk den andre hånden og knip forsiktig den rengjorte huden sammen mellom tommel og pekefinger. Ikke klem hardt.
- Ikke trekk stampelet bakover på noe tidspunkt.
- I én rask bevegelse stikk kanylen inn gjennom huden så langt det lar seg gjøre (se figur 4).



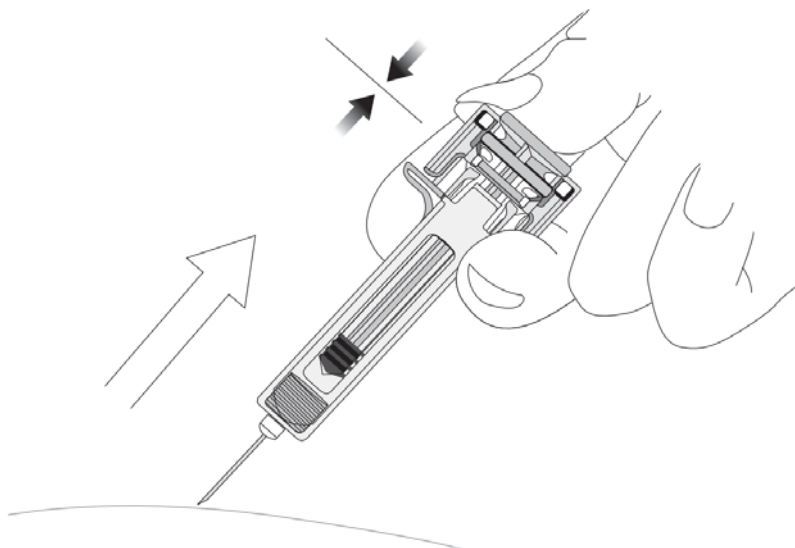
Figur 4

- Injiser hele mengden av legemidlet ved å trykke ned stampelet til stempelhodet er helt nede mellom kanylens beskyttelsesvinger (se figur 5).



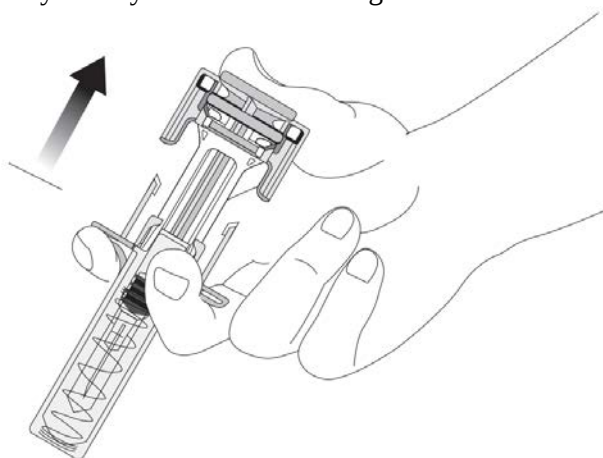
Figur 5

- Når stampelet er trykket så langt det går, fortsett å trykke på stempelhodet mens du drar ut kanylen og slipp huden (se figur 6).



Figur 6

- Fjern tommelen sakte fra stempelhodet slik at den tomme sprøyten beveger seg oppover til hele kanylen dekkes av kanylebeskyttelsen som vist i figur 7.



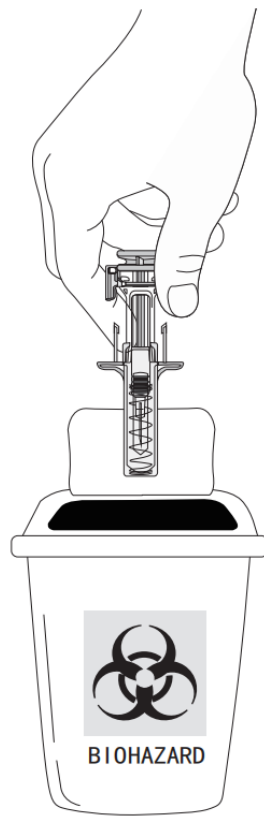
Figur 7

5. Etter injeksjonen

- Trykk en antiseptisk serviett over injeksjonsstedet i noen sekunder etter injeksjonen.
- Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Dette er normalt.
- Du kan trykke en bomullsdott eller gaskompress på injeksjonsstedet og holde i 10 sekunder.
- Ikke gni på huden på injeksjonsstedet. Du kan dekke injeksjonsstedet med et lite plaster om nødvendig.

6. Kassering

- Brukte sprøyter skal kastes i en beholder for skarpe gjenstander (se figur 8). For din og andres sikkerhet må du aldri bruke sprøyter på nytt. Kast beholderen for skarpe gjenstander i henhold til lokale retningslinjer.
- Antiseptiske servietter og annet utstyr kan kastes som vanlig avfall.



Figur 8