

1. LÆGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

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

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hvert hætteglas indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

STELARA 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Hvert hætteglas indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1 κ antistof mod interleukin (IL) 12/23 fremstillet i en murin myelom cellelinje ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning
Injektionsvæske, opløsning.

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Injektionsvæske, opløsning.

STELARA 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar til let opaliserende, farveløs til lys gul.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Plaque-psoriasis

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Psoriasisartrit (PsA)

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

Crohns sygdom hos voksne

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

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter

STELARA er indiceret til behandling af pædiatriske patienter, som vejer mindst 40 kg, med moderat til svær aktiv Crohns sygdom, og som ikke har responderet tilstrækkeligt på eller er intolerante over for enten konventionel eller biologisk behandling.

Colitis ulcerosa

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

4.2 Dosering og administration

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

Dosering

Plaque-psoriasis

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

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

Patienter med en legemsvægt > 100 kg.

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

Psoriasisartrit (PsA)

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

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

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendig (se pkt. 4.4).

Nedsat nyre- og leverfunktion

STELARA er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosis.

Pædiatrisk population

STELARAs sikkerhed og virkning hos børn under 6 år med psoriasis og hos børn under 18 år med psoriasisartrit er endnu ikke klarlagt.

Pædiatrisk plaque-psoriasis (6 år og derover)

Den anbefalede dosis af STELARA baseret på kropsvægt er vist nedenfor (tabel 1 og 2). STELARA skal administreres i uge 0 og 4 og derefter hver 12. uge.

Tabel 1: Anbefalet dosis af STELARA ved pædiatrisk psoriasis

Kropsvægt på doseringstidspunktet	Anbefalet dosis
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

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

Tabel 2: Injektionsvolumener for STELARA til patienter med pædiatrisk psoriasis, som vejer < 60 kg

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

47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Voksne

Crohns sygdom og colitis ulcerosa

Den første dosis af STELARA i behandlingsregimet administreres intravenøst. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for STELARA 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for oplysninger om dosering af det intravenøse regime.

Den første subkutane administration af 90 mg STELARA bør finde sted i uge 8 efter den intravenøse dosis. Derefter anbefales dosering hver 12. uge.

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

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

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

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

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

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

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering hos ældre patienter er ikke nødvendig (se pkt. 4.4)

Nedsat nyre- og leverfunktion

STELARA er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Pædiatrisk population

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter (patienter, som vejer mindst 40 kg)

Den første dosis af STELARA i behandlingsregimet administreres intravenøst. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for STELARA 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning, for oplysninger om dosering af det intravenøse regime.

Den første subkutane administration af 90 mg STELARA bør finde sted i uge 8 efter den intravenøse dosis. Derefter anbefales dosering hver 12. uge.

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

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

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

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

STELARAs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter, der vejer under 40 kg, ved behandling af Crohns sygdom eller hos børn under 18 år ved colitis ulcerosa er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

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

Patienterne eller deres omsorgspersoner kan efter at have fået behørig undervisning i injektionsteknikken for subkutan injektion injicere STELARA, hvis lægen beslutter, at det er hensigtsmæssigt. Lægen skal dog sikre sig, at der sker den nødvendige opfølgning.

Patienterne eller deres omsorgspersoner skal have besked på at injicere den ordinerede mængde af STELARA i henhold til anvisningerne i indlægssedlen. I indlægssedlen gives der grundige anvisninger i administration.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

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

Infektioner

Ustekinumab kan øge risikoen for infektioner samt reaktivere latente infektioner.

I kliniske studier og et observationsstudie efter markedsføringen hos patienter med psoriasis er der observeret alvorlige bakterie-, svampe- og virusinfektioner hos patienter, der fik STELARA (se pkt. 4.8).

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

toksoplasmose), hos patienter, der fik ustekinumab.

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

Inden behandling med STELARA påbegyndes, skal patienterne vurderes med hensyn til tuberkulose. STELARA må ikke gives til patienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling af latent tuberkuloseinfektion skal påbegyndes før administration af STELARA. Antituberkuløs behandling skal også overvejes, inden behandling med STELARA påbegyndes til patienter med latent eller aktiv tuberkulose, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes. Patienter, der får STELARA, skal monitoreres nøje med henblik på tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen.

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

Maligniteter

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

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

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

Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner

Systemiske

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

Respiratoriske

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

Kardiovaskulære hændelser

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

Latex-overfølsomhed

Kanylehylsteret på den fyldte injektionssprøjte med STELARA er fremstillet af tørt naturgummi (et

derivat af latex), som kan forårsage allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex.

Vaccinationer

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

Receptudstedere bør konsultere produktresuméet for den specifikke vaccine for yderligere oplysninger og vejledning om samtidig brug af immunsuppressiva efter vaccination.

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

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

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

Samtidig immunsuppressiv behandling

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

Immunterapi

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

Alvorlige hudreaktioner

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

Lupus-relaterede sygdomme

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

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Samlet er der ikke observeret forskelle med hensyn til effekt og sikkerhed hos patienter på 65 år eller ældre, som fik Stelara, sammenlignet med yngre patienter i kliniske studier ved godkendte

indikationer, men antallet af patienter i alderen 65 år og derover er dog ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter. Eftersom der generelt er højere incidens af infektioner hos den ældre befolkning, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter.

Polysorbat 80

STELARA indeholder 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) eller 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbat 80 (E433) pr. dosisenhed, svarende til 0,04 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med STELARA.

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

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

Graviditet

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

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

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

Ustekinumab passerer placenta og er blevet påvist i serum hos spædbørn født af kvindelige patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab under graviditeten. Den kliniske virkning af dette er ukendt, men risikoen for infektion hos spædbørn, der er blevet eksponeret for ustekinumab *in utero*, kan være øget efter fødslen.

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger (> 5%) i de kontrollerede perioder i kliniske studier af ustekinumab hos voksne med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa var nasopharyngitis og hovedpine. De fleste blev anset for at være milde og nødvendiggjorde ikke seponering af forsøgsbehandlingen. Den mest alvorlige bivirkning indberettet om STELARA er alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi (se pkt. 4.4). Den overordnede sikkerhedsprofil var den samme for patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

Bivirkninger opstillet i tabelform.

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

Tabel 3 giver en oversigt over bivirkninger fra kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa hos voksne og over bivirkninger indrapporteret efter markedsføringen. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3 Oversigt over bivirkninger

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

* Se pkt. 4.4, Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner

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

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i de kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der repræsenterede eksponering for ustekinumab i 15.227 patientår hos 6.710 patienter, var den mediane opfølgingsperiode 1,2 år – 1,7 år i psoriasis sygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 2,3 år i studier med colitis ulcerosa. Forekomsten af infektioner

var 0,85 pr. patientår i opfølgingsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og forekomsten af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patientår i opfølgingsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab (289 alvorlige infektioner i 15.227 patientår i opfølgingsperioden). Rapporterede alvorlige infektioner omfattede pneumoni, anal absces, cellulitis, divertikulitis, gastroenteritis og virale infektioner.

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

Maligniteter

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

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

Overfølsomhedsreaktioner

Under de kontrollerede perioder af de kliniske studier af psoriasis og/eller psoriasisartrit med ustekinumab er både udslæt og urticaria observeret hos < 1% af patienterne (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter på 6 år og derover med plaque-psoriasis

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

Pædiatriske patienter, som vejer mindst 40 kg, med Crohns sygdom

Ustekinumabs sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i ét fase 1-studie og ét fase 3-studie med pædiatriske patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom op til henholdsvis uge 240 og uge 52. Generelt var sikkerhedsprofilen i denne kohorte (n = 71) svarende til den, der er set i tidligere studier med voksne med Crohns sygdom.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1 κ -antistof, der binder sig med specificitet til den delte p40-proteinunderenhed af humane cytokiner interleukin- (IL-)12 og IL-23. Ustekinumab hæmmer bioaktiviteten af human IL-12 og IL-23 ved at forhindre, at p40 binder sig til deres IL-12R β 1-receptorprotein, der er udtrykt på overfladen af immunceller. Ustekinumab kan ikke binde sig til IL-12 eller IL-23, der allerede er bundet til celleoverfladereceptoren IL-12R β 1. Det er derfor ikke sandsynligt, at ustekinumab bidrager til komplement eller antistofmedieret cytotoxicitet i celler med IL-12- og IL-13-receptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner, der udskilles af aktiverede antigenpræsenterende celler, f.eks. makrofager og dendritiske celler, og begge cytokiner deltager i immunsystemets funktioner: IL-12 stimulerer *natural killer*-celler (NK-celler) og driver differentieringen af CD4⁺ T-celler til fænotypen T-hjælper 1 (Th1), mens IL-23 inducerer aktivering af T-hjælper 17 (Th17). Anormal regulering af IL 12 og IL 23 er imidlertid blevet associeret med immunmedierede sygdomme såsom psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa.

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

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

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

Immunisering

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis (voksne)

Sikkerheden ved og effekten af ustekinumab er blevet vurderet hos 1.996 patienter i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis, som var egnede til lysbehandling eller systemisk behandling. Derudover sammenlignede et randomiseret, blindet assessor, aktiv-kontrolleret studie ustekinumab og etanercept hos patienter med moderat til alvorlig plaque-psoriasis, som havde haft en utilstrækkelig effekt af, var intolerant over for eller havde kontraindikationer mod ciclosporin, MTX eller PUVA.

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

I psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) blev 1.230 patienter vurderet. 61% af disse patienter udviste enten manglende respons, var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod anden systemisk behandling. De patienter, der var randomiseret til ustekinumab, fik doser på 45 mg eller 90 mg i uge 0 og 4 efterfulgt af en yderligere dosis efter 16 uger. De patienter, der var randomiseret til at få placebo i uge 0 og 4, skiftede til at få ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) i uge 12 og 16. Alle patienter blev fulgt i op til 52 uger efter første administration af forsøgsbehandlingen.

I psoriasisstudie 3 (ACCEPT) blev 903 patienter med moderat til alvorlig psoriasis, og som havde utilstrækkelig effekt af, var intolerant over for eller havde kontraindikationer mod anden systemisk behandling, vurderet, og effekten af ustekinumab og etanercept blev sammenlignet. Desuden blev sikkerheden af ustekinumab og etanercept vurderet. I den 12 uger lange aktiv-kontrollerede del af studiet blev patienter randomiseret til at få etanercept (50 mg 2 gange om ugen), ustekinumab 45 mg i uge 0 og 4, eller ustekinumab 90 mg i uge 0 og 4.

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

Det primære effektmål i disse studier var andelen af patienter, der opnåede PASI 75 respons i forhold til *baseline* i uge 12 (se tabel 4 og 5).

Tabel 4 Oversigt over klinisk respons i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) og psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2)

	Uge 12 - 2 doser (uge 0 og uge 4)			Uge 28 - 3 doser (uge 0, uge 4 og uge 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasisstudie 1					
Antal randomiserede patienter	255	255	256	250	243
PASI 50 respons N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)

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

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

^b PGA = Lægens samlede vurdering.

Tabel 5 Oversigt over klinisk respons i uge 12 i psoriasisstudie 3 (ACCEPT)

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

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

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

I psoriasisstudie 1 var opretholdelsen af PASI 75 signifikant bedre ved fortsat behandling

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

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

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

Psoriasisartrit (PsA) (voksne)

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

Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier af 927 patienter med aktiv PsA (≥ 5 hævede led og ≥ 5 ømme led) til trods for behandling med non-steroid anti-inflammatoriske midler (NSAID) eller sygdomsmodificerende antireumatiske midler (DMARD). Patienterne i disse studier havde været diagnosticeret med PsA i mindst 6 måneder. I studiet indgik patienter med alle undertyper PsA, herunder polyartikulær artrit uden tegn på reumatoide nodi (39%), spondylitis med perifer arthritis (28%), asymmetrisk perifer arthritis (21%), påvirkning af de distale interfalangeale led (12%) og arthritis mutilans (0,5%). Over 70% og 40% af patienterne i begge studier havde henholdsvis enthesitis og dactylitis ved *baseline*. Patienterne blev randomiseret til behandling med ustekinumab 45 mg, 90 mg eller placebo indgivet subkutant i uge 0 og 4 og derefter hver 12. uge. Ca. 50% af patienterne fortsatte med stabile doser af MTX (≤ 25 mg/uge).

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

Symptomer

Behandling med ustekinumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo i uge 24. Det primære endepunkt var den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 20 respons i uge 24 ifølge kriterierne fastsat af American College of Rheumatology (ACR). Hovedresultaterne for effekt fremgår af tabel 6 nedenfor.

Tabel 6 Antal patienter, der opnåede klinisk respons i psoriasisartritstudie 1 (PSUMMIT I) og

psoriasisartritstudie 2 (PSUMMIT II) i uge 24

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

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

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

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

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

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

I PsA-studie 1 hos patienter med enthesitis og/eller dactylitis ved *baseline* blev der observeret signifikant forbedring af enthesitis- og dactylitis-scoren i ustekinumab-grupperne sammenlignet med

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

Radiografisk respons

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

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

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

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

Pædiatrisk population

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

Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

Unge patienter (12-17 år)

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

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

Det primære effektmål var den andel af patienterne, som opnåede en PGA-score på *clear* (0) eller *minimal* (1) i uge 12. Sekundære effektmål omfattede PASI 75, PASI 90, ændring fra *baseline* i CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) samt ændring fra *baseline* af PedsQL (*Paediatric*

Quality of Life Inventory) i uge 12. I uge 12 viste de forsøgspersoner, der blev behandlet med ustekinumab, markant større forbedring i deres psoriasis og helbredsrelaterede livskvalitet i forhold til placebo (tabel 7).

Der blev gennemført opfølgning mht. virkning hos alle patienter i op til 52 uger efter den første administration af studielægemidlet. Andelen af patienter med en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) og andelen med PASI 75 viste, at der var forskel på ustekinumabgruppen og placebogruppen ved det første besøg efter *baseline* i uge 4, og at forskellen var størst i uge 12. Forbedringer i PGA, PASI, CDLQI og PedsQL blev bibeholdt indtil uge 52 (tabel 7).

Tabel 7: Oversigt over primære og sekundære effektmål i uge 12 og i uge 52

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

^a p < 0,001

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

^c p = 0,002

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

^e p = 0,028

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

Børn (6-11 år)

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

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

tidligere fået biologiske lægemidler.

Det primære effektmål var den andel af patienterne, som opnåede en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12. Sekundære effektmål omfattede PASI 75, PASI 90 og ændring fra *baseline* i CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) i uge 12. I uge 12 viste de forsøgspersoner, der blev behandlet med ustekinumab, klinisk relevant forbedring i deres psoriasis og helbredsrelaterede livskvalitet (tabel 8).

Der blev gennemført opfølgning mht. virkning hos alle patienter i op til 52 uger efter den første administration af studielægemidlet. Andelen af patienter med en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12 var 77,3%. Virkningen (defineret som PGA 0 eller 1) blev observeret så tidligt som ved det første besøg efter *baseline* i uge 4, og andelen af forsøgspersoner, der opnåede en PGA-score på 0 eller 1, steg til og med uge 16, hvorefter den forblev relativt stabil til og med uge 52. Forbedringer i PGA, PASI og CDLQI blev bibeholdt til uge 52 (tabel 8).

Tabel 8 Oversigt over primære og sekundære effektmål i uge 12 og uge 52

Pædiatrisk psoriasis-studie (CADMUS Jr.) (6-11 år)		
	Uge 12	Uge 52
	Anbefalet dosis af ustekinumab	Anbefalet dosis af ustekinumab
	N (%)	N (%)
Randomiserede patienter	44	41
PGA		
PGA <i>clear</i> (0) eller minimal (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA <i>clear</i> (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 respondere	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 respondere	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 respondere	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Patienter med CDLQI > 1 ved <i>baseline</i>	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI på 0 eller 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

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

Crohns sygdom

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

Induktionsstudierne omfattede 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) patienter. Det primære endepunkt i begge induktionsstudier var andelen af forsøgspersoner med klinisk respons (defineret som en reduktion i CDAI-score på ≥ 100 point) i uge 6. Effektdata blev indsamlet og analyseret til og med uge 8 i begge studier. Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulatorer, aminosalicylater og antibiotika var tilladt, og 75% af patienterne fortsatte med at få mindst ét af disse lægemidler. I begge studier blev patienterne randomiseret til at få en enkelt intravenøs administration af enten den anbefalede individuelle dosis på ca. 6 mg/kg (se pkt. 4.2 i produktresuméet for STELARA 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning), en fast dosis på 130 mg ustekinumab eller placebo i uge 0.

Patienterne i UNITI-1 havde ikke responderet på eller var intolerante over for tidligere anti-TNF-alfa-terapi. Ca. 48% af patienterne havde ikke responderet på én tidligere anti-TNF-alfa-terapi og 52%

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

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

I både UNITI-1 og UNITI-2 opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, et klinisk respons og var i remission sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 9). Der var signifikant klinisk respons og remission så tidligt som i uge 3 hos patienter behandlet med ustekinumab, og dette respons blev fortsat bedre til og med uge 8. I disse induktionsstudier var virkningen større og mere vedvarende i den gruppe, som fik en vægtbaseret dosis, i forhold til den gruppe, som fik en dosis på 130 mg. Derfor anbefales en vægtbaseret dosis som intravenøs induktionsdosis.

Tabel 9: Induktion af klinisk respons og remission i UNITI-1 og UNITI 2

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

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

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

* Fejlslagen behandling med anti-TNF-alfa

** Fejlslagen behandling med konventionel terapi

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

En signifikant højere andel af patienterne i ustekinumab-gruppen havde vedvarende klinisk remission og respons sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 10).

Tabel 10: Vedligeholdelse af klinisk respons og remission i IM-UNITI (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab hver 8. uge N = 128 [†]	90 mg ustekinumab hver 12. uge N = 129 [†]
Klinisk remission	36%	53% ^a	49% ^b

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

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

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

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

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

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

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominelt signifikant (p < 0,05)

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

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

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

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

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

Endoskopi

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

Fistelrespons

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

Helbredsrelateret livskvalitet

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

Colitis ulcerosa

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

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

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

Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulatorer og aminosalicylater var tilladt, 90% af patienterne fortsatte med at få mindst ét af disse lægemidler. De deltagende patienter skulle have haft manglende respons på konventionel behandling (kortikosteroider eller immunmodulatorer) eller mindst ét biologisk middel (en TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab). 49% af patienterne havde ingen respons på konventionel behandling, men kan have responderet på et biologisk middel (94% af dem var naive over for et biologisk middel). 51% af patienterne havde ikke responderet på eller var intolerante over for et biologisk middel. Cirka 50% af patienterne havde ikke responderet på mindst 1 tidligere anti-TNF-alfa-behandling (af hvilke 48% var primære ikke-responderter), og 17% havde ikke responderet på mindst 1 anti-TNF-alfa-behandling og vedolizumab.

I UNIFI-I opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, klinisk remission i uge 8 sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 11). Så tidligt som i uge 2, det tidligste planlagte studiebesøg, og ved hvert af de efterfølgende besøg var andelen af patienter, som ikke havde rektalblødning, eller som havde normal afføringshyppighed, større hos dem, der havde fået ustekinumab, end hos dem, der fik placebo. Der blev observeret signifikante forskelle i partiel Mayo-score og symptomatisk remission mellem ustekinumab og placebo så tidligt som i uge 2.

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

Tabel 11: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-I (uge 8)

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

[‡] Infusionsdosis af ustekinumab ved anvendelse af det vægtbaserede doseringsregime, der er specificeret i tabel 1.

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,001$

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

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

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

En signifikant højere andel af patienterne i begge ustekinumab-grupper havde klinisk remission sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 12).

Tabel 12: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-M (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)

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

* Efter respons på i.v. ustekinumab.

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

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

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

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

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

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

l Vedvarende remission defineres som partiel Mayo-remission på $\geq 80\%$ ved alle besøg før uge 44 og med partiel Mayo-remission ved sidste besøg (uge 44).

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

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

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

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

^e Ikke statistisk signifikant

Ustekinumabs gunstige effekt på klinisk respons, slimhindeheling og klinisk remission blev observeret under induktions- og vedligeholdelsesbehandling både hos patienter uden respons på konventionel behandling, men hvor patienterne kan have responderet på en biologisk behandling, og hos dem, der ikke havde responderet på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling, herunder hos patienter med et primært manglende respons på TNF-alfa-antagonist-behandling. Der observeredes også en gunstig effekt under induktionsbehandling hos patienter, som ikke responderede på mindst én tidligere

TNF-alfa-antagonist-behandling og vedolizumab. Dog var antallet af patienter i denne undergruppe for lille til at drage endelige konklusioner vedrørende den gunstige effekt i denne gruppe under vedligeholdelse.

Patienter med respons i uge 16 på induktionsbehandling med ustekinumab

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

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

Forlængelse af studiet

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

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

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

Endoskopisk normalisering

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

Histologisk og histo-endoskopisk slimhindeheling

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

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

Helbredsrelateret livskvalitet

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

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

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

Hospitalsindlæggelser og colitis ulcerosa (UC)-relaterede kirurgiske indgreb

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

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

Immunogenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod ustekinumab under behandling med ustekinumab, og de fleste er neutraliserende. Dannelsen af antistoffer mod ustekinumab er forbundet med både øget clearance af ustekinumab og reduktion af virkning af ustekinumab, undtagen hos patienter med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, hvor der ikke blev observeret reduceret virkning. Der er ingen åbenbar forbindelse mellem tilstedeværelse af antistoffer mod ustekinumab og forekomsten af reaktioner på injektionsstedet.

Pædiatrisk population

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

Crohns sygdom hos pædiatriske patienter

Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt hos 48 pædiatriske patienter, som vejede mindst 40 kg, i en interimanalyse i et fase 3-multicenterstudie (UNIFI-Jr) med pædiatriske patienter med moderat til svær aktiv Crohns sygdom (defineret som en score på Paediatric Crohn's Disease Activity Index [PCDAI] > 30) til og med 52 ugers behandling (8 uger med induktionsbehandling og 44 uger med vedligeholdelsesbehandling). De patienter, der blev inkluderet i studiet, havde enten ikke haft tilstrækkeligt respons på eller havde ikke tolereret tidligere biologisk behandling eller konventionel behandling for Crohns sygdom. Studiet omfattede en ublindt induktionsbehandling med en enkelt intravenøs dosis af ustekinumab på ca. 6 mg/kg (se pkt. 4.2), efterfulgt af et randomiseret dobbeltblindt subkutant vedligeholdelsesregime med 90 mg ustekinumab administreret enten hver 8. uge eller hver 12. uge.

Effektresultater

Det primære endepunkt i studiet var klinisk remission ved induktionsuge 8 (defineret som en PCDAI-score ≤ 10). Andelen af patienter, som opnåede klinisk remission, var 52,1% (25/48) og er sammenlignelig med den, der er set i fase 3-studier af ustekinumab hos voksne.

Der blev set klinisk respons så tidligt som uge 3. Andelen af patienter med klinisk respons i uge 8 (defineret som en reduktion i PCDAI-scoren på $> 12,5$ point i forhold til *baseline*, med en samlet PCDAI-score på ikke over 30) var 93,8% (45/48).

Tabel 13 viser analyserne for de sekundære endepunkter til og med vedligeholdelsesuge 44.

Tabel 13: Oversigt over sekundære endepunkter til og med vedligeholdelsesuge 44

	90 mg ustekinumab hver 8. uge N = 23	90 mg ustekinumab hver 12. uge N = 25	Samlet antal patienter N = 48
Klinisk remission*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kortikosteroidfri klinisk remission [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinisk remission hos patienter, som havde klinisk remission ved induktionsuge 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 remission defineres som en PCDAI-score på ≤ 10 point.

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

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

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

Justering af doseringshyppighed

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

Sikkerhedsprofilen for induktionsdosisregimet og begge vedligeholdelsesdosisregimer i den pædiatriske population med en legemsvægt på mindst 40 kg er sammenlignelig med den fastlagte sikkerhedsprofil i den voksne population med Crohns sygdom (se pkt. 4.8).

Inflammatoriske biomarkører i serum og fæces

Den gennemsnitlige ændring i koncentrationer af C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin ved vedligeholdelsesuge 44 i forhold til *baseline* var henholdsvis -11,17 mg/l (24,159) og -538,2 mg/kg (1.271,33).

Helbredsrelateret livskvalitet

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

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

sammenlignelige med dem, der blev observeret hos raske forsøgspersoner.

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

Fordeling

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

Biotransformation

Den eksakte metaboliske omsætning af ustekinumab kendes ikke.

Elimination

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

Linearitet

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

Enkeltdosis versus flere doser

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

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

Indvirkning af vægt på farmakokinetik

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

psoriasisartrit.

Justering af doseringshyppigheden

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

Særlige populationer

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

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

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

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

Ustekinumabs biotilgængelighed efter administration med sprøjte eller fyldt pen var sammenlignelig.

Serumkoncentrationen af ustekinumab hos pædiatriske psoriasispatienter i alderen 6 til 17 år, som blev behandlet med den anbefalede vægtbaserede dosis, var generelt sammenlignelig med serumkoncentrationen hos den voksne psoriasispopulation, som blev behandlet med voksendosis. Serumkoncentrationen af ustekinumab hos pædiatriske patienter i alderen 12-17 år (CADMUS), som blev behandlet med halvdelen af den anbefalede vægtbaserede dosis, var generelt lavere end hos voksne.

Serumkoncentrationer ved *steady state* hos pædiatriske patienter, som vejede mindst 40 kg, med Crohns sygdom var sammenlignelige med dem, der ses hos den voksne population med Crohns sygdom.

Regulering af CYP450-enzymet

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

Der er blevet udført et åbent fase 1-interaktionsstudie, studie CNTO1275CRD1003, til evaluering af ustekinumabs indvirkning på cytochrom P450-enzymaktiviteten efter induktions- og vedligeholdelsesdosering hos patienter med aktiv Crohns sygdom (n = 18). Der blev ikke set nogen klinisk signifikante ændringer i eksponeringen for koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-

substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), dextromethorphan (CYP2D6-substrat) eller midazolam (CYP3A-substrat) ved samtidig brug af ustekinumab i de godkendte anbefalede doser hos patienter med Crohns sygdom (se pkt. 4.5).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
L-histidin-monohydrochlorid-monohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

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

6.3 Opbevaringstid

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning
2 år

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
3 år

STELARA 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
3 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

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

Hvis det er nødvendigt, kan de enkelte fyldte sprøjter opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C (se pkt. 6.3).

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning

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

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml opløsning i en 1 ml injektionssprøjte af type I glas med en fast kanyle af rustfrit stål og et kanylehylster indeholdende tørt naturgummi (et derivat af latex). Sprøjten er forsynet med en passiv sikkerhedsanordning.

STELARA 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 ml opløsning i en 1 ml injektionssprøjte af type I glas med en fast kanyle af rustfrit stål og et kanylehylster indeholdende tørt naturgummi (et derivat af latex). Sprøjten er forsynet med en passiv sikkerhedsanordning.

STELARA leveres i pakninger med 1 hætteglas eller en pakning med 1 fyldt injektionssprøjte.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken i hætteglasset eller den fyldte injektionssprøjte med STELARA må ikke rystes. Injektionsvæsken skal inspiceres visuelt for partikelholdigt materiale eller misfarvning inden subkutan administration. Injektionsvæsken er klar til let opaliserende, farveløs til lys gul og kan indeholde enkelte små gennemsigtige eller hvide proteinpartikler. Dette udseende er ikke usædvanligt for proteinholdige opløsninger. Lægemidlet må ikke bruges, hvis Injektionsvæsken er misfarvet eller uklar, eller hvis der er partikelholdigt materiale i form af fremmedlegemer. Før administration skal STELARA have lov til at stå for at få stuetemperatur (ca. en halv time). Indlægssedlen indeholder detaljerede oplysninger om anvendelse.

STELARA indeholder ikke konserveringsmidler; derfor må ikke anvendt lægemiddel, der er tilbage i hætteglasset og sprøjten, ikke anvendes. STELARA fås i et sterilt hætteglas til engangsbrug eller i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Sprøjten, kanylen og hætteglasset må aldrig genbruges.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning
EU/1/08/494/001

STELARA 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
EU/1/08/494/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2009

Dato for seneste fornyelse: 19. september 2013

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

03/2025

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