

1. LÄKEMEDLETS NAMN

STELARA 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 130 mg ustekinumab i 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab är en helt human IgG1 κ monoklonal antikropp mot interleukin (IL)-12/23 framställd i en murin myelom-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Crohns sjukdom hos vuxna

STELARA är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos vuxna med otillräckligt svar, eller som inte längre svarar på, eller som uppvisat intolerans mot konventionell terapi eller TNF α -antagonist.

Pediatrik Crohns sjukdom

STELARA är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos pediatrika patienter som väger minst 40 kg med ett otillräckligt svar på eller som uppvisat intolerans mot konventionell eller biologisk behandling.

Ulcerös kolit

STELARA är avsett för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna med otillräckligt svar, eller som inte längre svarar på eller som uppvisat intolerans mot konventionell terapi eller biologiskt läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

STELARA koncentrat till infusionsvätska, lösning, är avsett att användas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet från diagnostik och behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. STELARA koncentrat till infusionsvätska, lösning, ska endast användas till den intravenösa induktionsdosen.

Dosering

Vuxna

Crohns sjukdom och ulcerös kolit

Behandlingen med STELARA ska initieras med en intravenös enkeldos som baseras på kroppsvikten. Infusionsvätskan ska beredas med det antal injektionsflaskor STELARA 130 mg som anges i tabell 1 (se avsnitt 6.6 för beredning).

Tabell 1 Initial intravenös dosering med STELARA

Patientens kroppsvikt vid tiden för dosering	Rekommenderad dos ^a	Antal injektionsflaskor STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg till ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Cirka 6 mg/kg

Den första subkutana dosen ska ges vecka 8 efter den intravenösa dosen. Dosering för efterföljande subkutan dosregim beskrivs i avsnitt 4.2 i produktresumén för STELARA injektionsvätska, lösning, (injektionsflaska) och injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta och i produktresumén för förfylld injektionspenna.

Äldre (≥ 65 år)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga studier med STELARA har utförts på dessa patientpopulationer. Inga doseringsrekommendationer kan ges.

Pediatrik population

Pediatrik Crohns sjukdom (patienter som väger minst 40 kg)

Behandlingen med STELARA ska initieras med en intravenös enkeldos som baseras på kroppsvikten. Infusionsvätskan ska beredas med det antal injektionsflaskor STELARA 130 mg som anges i tabell 2 (se avsnitt 6.6 för beredning).

Tabell 2 Initial intravenös dosering med STELARA

Patientens kroppsvikt vid tiden för dosering	Rekommenderad dos ^a	Antal injektionsflaskor STELARA 130 mg
≥ 40 kg till ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg till ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Cirka 6 mg/kg

Den första subkutana dosen ska ges vecka 8 efter den intravenösa dosen. Dosering för efterföljande subkutan dosregim beskrivs i avsnitt 4.2 i produktresumén för STELARA injektionsvätska, lösning (injektionsflaska) och injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Säkerhet och effekt för STELARA för behandling av Crohns sjukdom för pediatrika patienter som väger mindre än 40 kg eller ulcerös kolit hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

STELARA 130 mg är endast avsett för intravenös användning. Det ska administreras under minst en timme.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Kliniskt betydelsefull, aktiv infektion (t.ex. aktiv tuberkulos; se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Infektioner

Ustekinumab kan potentiellt öka risken för infektioner och reaktivera latent infektioner. I kliniska studier och i en observationsstudie, genomförd efter marknadsintroduktion, hos patienter med psoriasis har allvarliga bakterie-, svamp- och virusinfektioner observerats hos patienter som behandlats med STELARA (se avsnitt 4.8).

Opportunistiska infektioner inklusive reaktivering av tuberkulos, andra opportunistiska bakterieinfektioner (inklusive atypisk mykobakteriell infektion, listeriameningit, legionellapneumoni, och nokardios), opportunistiska svampinfektioner, opportunistiska virusinfektioner (inklusive encefalit orsakad av herpes simplex 2) och parasitinfektioner (inklusive okulär toxoplasmos), har rapporterats hos patienter som behandlats med ustekinumab.

STELARA bör användas med försiktighet hos patienter med en kronisk infektion eller som tidigare haft återkommande infektioner (se avsnitt 4.3).

Innan behandling med STELARA inleds bör patienten undersökas med avseende på tuberkulos. Patienter med aktiv tuberkulos får inte behandlas med STELARA (se avsnitt 4.3). Behandling av latent tuberkulos bör inledas före behandling med STELARA. Antituberkulosbehandling bör övervägas innan behandling med STELARA inleds även hos patienter som tidigare haft latent eller aktiv tuberkulos och hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas. Patienter som behandlas med STELARA måste noggrant kontrolleras avseende tecken och symtom på aktiv tuberkulos under och efter behandlingen.

Patienten bör instrueras att söka läkarvård vid tecken eller symtom som tyder på infektion. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion måste patienten noggrant övervakas och STELARA bör sättas ut tills infektionen läkt ut.

Maligniteter

Immunsuppressiva medel som ustekinumab har potential att öka risken för malignitet. I kliniska studier med STELARA och i en observationsstudie, genomförd efter marknadsintroduktion, hos patienter med psoriasis utvecklade vissa patienter kutana eller icke kutana maligniteter (se avsnitt 4.8). Risken för malignitet kan vara högre hos patienter med psoriasis som har behandlats med andra biologiska läkemedel under sjukdomsförloppet.

Inga studier har utförts på patienter som tidigare haft malignitet eller på patienter som fortsätter behandling efter att ha utvecklat malignitet under behandlingen med STELARA. Försiktighet bör därför iaktas vid övervägande av behandling med STELARA hos dessa patienter.

Alla patienter, särskilt de som är äldre än 60 år, patienter med en sjukdomshistoria av långvarig immunsuppressiv behandling eller de med PUVA-behandling i anamnesen, bör övervakas med avseende på hudcancer (se avsnitt 4.8).

Systemiska och respiratoriska överkänslighetsreaktioner

Systemiska

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter godkännandet för försäljning, i vissa fall

efter flera dagars användning. Anafylaxi och angioödem har inträffat. Om en anafylaktisk eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår bör lämplig behandling påbörjas och behandlingen med STELARA avbrytas (se avsnitt 4.8).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner observerades i kliniska studier (se avsnitt 4.8). Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner på infusionen har rapporterats efter marknadsintroduktion. Om en allvarlig eller livshotande reaktion observeras ska lämplig behandling sättas in och behandling med ustekinumab avbrytas.

Respiratoriska

Fall av allergisk alveolit, eosinofil pneumoni och icke-infektiös organiserad pneumoni har rapporterats från användning av ustekinumab efter godkännandet för försäljning. Kliniska symtom inkluderade hosta, dyspné och interstitiella infiltrat efter en till tre doser. Allvarliga utfall har inkluderat andningsinsufficiens och förlängd sjukhusvistelse. Förbättring har rapporterats efter utsättning av ustekinumab och i vissa fall även med administrering av kortikosteroider. Om infektion har uteslutits och diagnosen är bekräftad ska ustekinumab sättas ut och lämplig behandling påbörjas (se avsnitt 4.8).

Kardiovaskulära händelser

Kardiovaskulära händelser inklusive hjärtinfarkt och stroke har observerats hos patienter med psoriasis som exponerats för STELARA i en observationsstudie, genomförd efter marknadsintroduktion. Riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom ska bedömas regelbundet under behandling med STELARA.

Vaccinationer

Det rekommenderas att levande virala eller levande bakteriella vacciner (t.ex. Bacillus Calmette-Guérins (BCG)) inte ges samtidigt med STELARA. Inga specifika studier har utförts på patienter som nyligen hade fått levande virala eller levande bakteriella vacciner. Det finns inga tillgängliga data från sekundär överföring av infektion från levande vacciner hos patienter som får STELARA. Innan levande virala eller levande bakteriella vacciner ges bör behandlingsuppehåll med STELARA gjorts minst 15 veckor efter den sista dosen. Behandlingen med STELARA kan återupptas tidigast 2 veckor efter vaccinationen. Förskrivaren bör ta del av produktresumén för det aktuella vaccinet för ytterligare information och vägledning om samtidig användning av immunsuppressiva medel efter vaccination.

Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 12 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.5 och 4.6). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

Patienter som behandlas med STELARA kan samtidigt ges inaktiverade eller icke levande vacciner.

Långtidsbehandling med STELARA försvagar inte den humoral immunresponen mot pneumokockpolysackarid- eller tetanusvacciner (se avsnitt 5.1).

Samtidig immunsuppressiv behandling

I psoriasisstudier har säkerheten och effekten av STELARA i kombination med andra immunsuppressiva medel, såsom biologiska läkemedel eller ljusterapi, inte utvärderats. I psoriasisartritstudier vid samtidig behandling med MTX fanns inga tecken på att säkerheten eller effekten av STELARA påverkades. I studier på Crohns sjukdom och ulcerös kolit vid samtidig användning av immunsuppressiva medel eller kortikosteroider fanns inga tecken på att säkerheten eller effekten av STELARA påverkades. Försiktighet bör iaktas vid övervägande av samtidig användning av andra immunsuppressiva medel och STELARA eller vid en övergång från andra immunsuppressiva biologiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

Immunterapi

STELARA har inte undersökts hos patienter som har genomgått immunterapi mot allergi. Det är inte känt om STELARA kan påverka immunterapi mot allergi.

Allvarliga hudsjukdomar

Hos patienter med psoriasis har exfoliativ dermatit rapporterats efter behandling med ustekinumab (se avsnitt 4.8). Patienter med plackpsoriasis kan utveckla erythroderm psoriasis, med symtom som kliniskt kan vara svåra att skilja från exfoliativ dermatit, som en del av sjukdomens naturliga förlopp. Som en del av kontrollen av patientens psoriasis bör läkare vara uppmärksamma på symtom på erythroderm psoriasis eller exfoliativ dermatit. Om dessa symtom uppträder ska lämplig behandling sättas in. STELARA ska sättas ut vid misstanke om läkemedelsreaktion.

Lupusrelaterade tillstånd

Fall av lupusrelaterade tillstånd har rapporterats hos patienter behandlade med ustekinumab, inklusive kutan lupus erythematosus och lupusliknande syndrom. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, eller om de åtföljs av artralgi, ska patienten omedelbart söka läkarvård. Om diagnos på ett lupusrelaterat tillstånd bekräftas ska ustekinumab sättas ut och lämplig behandling inledas.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Jämfört med yngre patienter i kliniska studier av godkända indikationer observerades ingen övergripande skillnad i effekt och säkerhet hos patienter som var 65 år och äldre och som fick STELARA. Dock är antalet patienter som är 65 år eller äldre inte tillräckligt stort för att avgöra om dessa svarar annorlunda på behandlingen än yngre patienter. Eftersom det generellt är en högre infektionsincidens hos den äldre befolkningen, bör försiktighet iakttas vid behandling av äldre.

Natriuminnehåll

STELARA innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. STELARA är dock utspädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning. Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost (se avsnitt 6.6).

Polysorbat 80

STELARA innehåller 10,8 mg polysorbat 80 (E 433) per dosenheter motsvarande 0,40 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med STELARA.

Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 12 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.4 och 4.6). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

I populationsfarmakokinetiska analyser i fas 3-studierna undersöktes om de läkemedel som mest frekvent används samtidigt av patienter med psoriasis (såsom paracetamol, ibuprofen, acetylsalicylsyra, metformin, atorvastatin, levotyroxin), påverkade farmakokinetiken för ustekinumab. Det fanns inga indikationer på interaktion med dessa samtidigt administrerade läkemedel. Analysen baseras på att minst 100 patienter (> 5 % av den studerade populationen) behandlades samtidigt med dessa läkemedel under minst 90 % av studiens längd. Farmakokinetiken för ustekinumab påverkades inte av samtidig användning av MTX, NSAIDs, 6-merkaptopurin, azatioprin och orala kortikosteroider hos patienter med psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit, eller tidigare exponering för anti-TNF α -preparat, hos patienter med psoriasisartrit eller Crohns sjukdom eller tidigare exponering för biologiska läkemedel (dvs. anti-TNF α -preparat och/eller vedolizumab) hos patienter med ulcerös kolit.

Resultat från en *in vitro*-studie och en fas 1-studie hos försökspersoner med aktiv Crohns sjukdom tyder inte på att någon dosjustering behöver utföras hos patienter som samtidigt behandlas med CYP450-substrat (se avsnitt 5.2).

I psoriasisstudier har säkerheten och effekten av STELARA i kombination med immunsuppressiva medel, såsom biologiska läkemedel eller ljusterapi, inte utvärderats. I psoriasisartritstudier vid samtidig behandling med MTX påverkades inte säkerheten eller effekten av STELARA. I studier på Crohns sjukdom och ulcerös kolit vid samtidig användning av immunsuppressiva medel eller kortikosteroider fanns inga tecken på att säkerheten eller effekten av STELARA påverkades (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 15 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

En begränsad mängd prospektiv data från graviditeter, med kända utfall, som exponerats för STELARA, inklusive mer än 450 graviditeter som exponerats under första trimestern, tyder inte på någon ökad risk för större medfödda missbildningar hos det nyfödda barnet.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3).

Den kliniska erfarenheten är dock begränsad. Som en säkerhetsåtgärd bör behandling med STELARA helst undvikas under graviditet.

Ustekinumab passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn födda av kvinnliga patienter behandlade med ustekinumab under graviditet. Den kliniska effekten av detta är inte känt, men risken för infektion hos spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern kan öka efter födseln. Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 12 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

Amning

Begränsade data från publicerad litteratur tyder på att ustekinumab utsöndras i bröstmjolk i mycket små mängder. Det är inte känt om ustekinumab absorberas systemiskt efter intag. På grund av att ustekinumab har potential att ge biverkningar hos det ammade barnet, måste ett beslut fattas om att antingen avbryta amningen under behandlingen och upp till 15 veckor efter avslutad behandling, eller att avsluta behandlingen med STELARA. Fördelarna för barnet med amning och fördelarna för kvinnan med behandling med STELARA måste vägas in i detta beslut.

Fertilitet

Ustekinumabs effekt på fertilitet hos människa har inte utvärderats (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

STELARA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna (> 5 %) i kontrollerade delar av de kliniska studierna med ustekinumab vid psoriasis hos vuxna, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit var nasofaryngit och huvudvärk. De flesta biverkningarna ansågs vara lindriga och krävde inte att behandlingen behövde avbrytas. Den allvarligaste biverkningen som har rapporterats för STELARA är allvarliga överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi (se avsnitt 4.4). Den totala säkerhetsprofilen var likartad för patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Tabell över biverkningar

Säkerhetsdata som beskrivs nedan avspeglar exponeringen hos vuxna för ustekinumab i 14 fas II och fas III-studier med 6 710 patienter (4 135 med psoriasis och/eller psoriasisartrit, 1 749 med Crohns sjukdom och 826 patienter med ulcerös kolit). Detta inkluderar exponering för STELARA under de kontrollerade och icke-kontrollerade perioderna av de kliniska studierna hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit under minst 6 månader (4 577 patienter) eller minst 1 år (3 648 patienter). 2 194 patienter med psoriasis, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit exponerades under minst 4 år medan 1 148 patienter med psoriasis eller Crohns sjukdom exponerades under minst 5 år.

Tabell 3 visar en lista av biverkningar i kliniska studier hos vuxna med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit samt biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning. Biverkningarna är klassificerade efter organsystemklass och frekvens, enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3 Lista över biverkningar

Organsystemklass	Frekvens: biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga: Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, sinusit Mindre vanliga: Cellulit, dentala infektioner, herpes zoster, nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i övre luftvägarna, vulvovaginal mykotisk infektion
Immunsystemet	Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner (inklusive utslag, urtikaria) Sällsynta: Allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi, angioödem)
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga: Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Yrsel, huvudvärk Mindre vanliga: Facialis pares
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga: Orofaryngeal smärta Mindre vanliga: Nästäppa Sällsynta: Allergisk alveolit, eosinofil pneumoni Mycket sällsynta: Organiserad pneumoni*
Magtarmkanalen	Vanliga: Diarré, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Klåda Mindre vanliga: Pustulös psoriasis, hudexfoliation, akne Sällsynta: Exfoliativ dermatit, överkänslighetsvaskulit Mycket sällsynta: Bullös pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga: Ryggsmärta, myalgi, artralgi Mycket sällsynta: Lupusliknande syndrom

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: Trötthet, hudrodnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället Mindre vanliga: Reaktionen vid injektionsstället (exempelvis blödning, hematom, induration, svullnad och klåda), asteni
---	---

* Se avsnitt 4.4, Systemiska och respiratoriska överkänslighetsreaktioner.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Infektioner

I placebokontrollerade studier på patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit var antalet infektioner eller allvarliga infektioner likvärdigt hos patienter som behandlades med ustekinumab och patienter som behandlades med placebo. Under den placebokontrollerade perioden av dessa kliniska studier var antalet infektioner 1,36 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab och 1,34 per patientår hos patienter som behandlades med placebo. Antalet allvarliga infektioner var 0,03 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab (30 allvarliga infektioner i en uppföljning av 930 patientår) och 0,03 per patientår hos patienter som behandlades med placebo (15 allvarliga infektioner i en uppföljning av 434 patientår) (se avsnitt 4.4).

Under de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de kliniska studierna på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit, vilka utgör en ustekinumab-exponering av 15 227 patientår hos 6 710 patienter, var medianuppföljningen 1,2 år; 1,7 år för studierna på psoriasis sjukdomarna, 0,6 år för studierna på Crohns sjukdom och 2,3 år för studierna på ulcerös kolit. Antalet infektioner var 0,85 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab och antalet allvarliga infektioner var 0,02 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab (289 allvarliga infektioner i en uppföljning av 15 227 patientår). De rapporterade allvarliga infektionerna inkluderade lunginflammation, anala abscesser, celluliter, divertikulit, gastroenterit och virusinfektioner.

I kliniska studier utvecklade patienter med latent tuberkulos och samtidigt medicinering med isoniazid inte tuberkulos.

Maligniteter

Under den placebokontrollerade perioden av de kliniska studierna på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit var incidensen av maligniteter, exklusive icke-melanom hudcancer, 0,11 per 100 patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab (1 patient i en uppföljning av 929 patientår) jämfört med 0,23 hos patienter som behandlades med placebo (1 patient i en uppföljning av 434 patientår). Incidensen av icke-melanom hudcancer var 0,43 per 100 patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab (4 patienter i en uppföljning av 929 patientår) jämfört med 0,46 hos patienter som behandlades med placebo (2 patienter i en uppföljning av 433 patientår).

Under de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de kliniska studierna på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit, vilka utgör en ustekinumab-exponering av 15 205 patientår hos 6 710 patienter, var medianuppföljningen 1,2 år; 1,7 år för studierna på psoriasis sjukdomarna, 0,6 år för studierna på Crohns sjukdom och 2,3 år för studierna på ulcerös kolit. Maligniteter, exklusive icke-melanom hudcancer, rapporterades hos 76 patienter efter en uppföljning av 15 205 patientår (en incidens på 0,50 per 100 patientårs uppföljning för patienter som behandlades med ustekinumab). Incidensen av rapporterade maligniteter hos patienter som behandlades med ustekinumab var jämförbart med det förväntade antalet i den allmänna populationen (standardiserad incidensratio = 0,94 [95 % konfidensintervall: 0,73; 1,18], justerat för ålder, kön och etnicitet). De mest frekvent noterade maligniteterna, andra än icke-melanom hudcancer, var prostatacancer, melanom, kolorektalcancer och bröstcancer. Incidensen av icke-melanom hudcancer hos patienter som behandlades med ustekinumab var 0,46 per 100 patientårs uppföljning (69 patienter efter en uppföljning av 15 165 patientår). Förhållandet av patienter med basalcellscancer jämfört med patienter med skivepitelcancer (3:1), är jämförbar med förhållandet som kan förväntas i den allmänna populationen (se avsnitt 4.4).

Överkänslighets- och infusionsrelaterade reaktioner

I intravenösa induktionsstudier på Crohns sjukdom och ulcerös kolit rapporterades inga fall av anafylaxi eller andra svåra infusionsrelaterade reaktioner efter en intravenös enkeldos. I dessa studier rapporterades att biverkningar uppstod under eller inom en timme efter infusionen hos 2,2 % av de 785 placebobehandlade patienterna och 1,9 % av de 790 patienter som behandlades med den rekommenderade dosen ustekinumab. Allvarliga infusionsrelaterade reaktioner inklusive anafylaktiska reaktioner på infusionen har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.4).

Pediatrisk population

Pediatriska patienter 6 år och äldre med plackpsoriasis

Säkerheten för ustekinumab har studerats i två fas 3-studier på pediatriska patienter med måttlig till svår plackpsoriasis. Den första studien gjordes på 110 patienter mellan 12 och 17 år som behandlades i upp till 60 veckor och den andra studien gjordes på 44 patienter mellan 6 och 11 år som behandlades i upp till 56 veckor. Generellt liknade de biverkningar som rapporterades i dessa två studier med säkerhetsdata upp till 1 år dem som observerats i tidigare studier på vuxna med plackpsoriasis.

Pediatriska patienter med Crohns sjukdom som väger minst 40 kg

Säkerheten för ustekinumab har undersökts i en fas 1- och en fas 3-studie på pediatriska patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom fram till vecka 240 respektive vecka 52. I allmänhet liknade säkerhetsprofilen i denna kohort (n = 71) den som setts i tidigare studier på vuxna med Crohns sjukdom.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Engångsdoser upp till 6 mg/kg har administrerats intravenöst i kliniska studier utan dosbegränsande toxicitet. Vid överdosering rekommenderas att patienten kontrolleras med avseende på eventuella tecken eller symtom på biverkningar och att lämplig symtomatisk behandling omedelbart påbörjas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsuppressiva medel, interleukinhämmare, ATC-kod: L04AC05

Verkningsmekanism

Ustekinumab är en helt human IgG1 κ monoklonal antikropp som binder med specificitet till den delade p40-proteinenheten av de humana cytokinerna interleukin (IL)-12 och IL-23. Ustekinumab hämmar bioaktiviteten hos humant IL-12 och IL-23 genom att hindra p40 från att binda till IL-12R β 1-receptorn som uttrycks på immuncellernas yta. Ustekinumab kan inte binda till IL-12 eller IL-23 som redan är bundna till IL-12R β 1-receptorer på cellytan. Således är det inte sannolikt att ustekinumab bidrar till komplement- eller antikroppsmedierad cytotoxicitet av celler med IL-12 och/eller IL-23 receptorer. IL-12 och IL-23 är heterodimera cytokiner som utsöndras av aktiverade antigenpresenterande celler, exempelvis makrofager och dendritiska celler och båda cytokinerna påverkar den immunologiska funktionen. IL-12 stimulerar naturliga mördar (NK)-celler och driver differentieringen av CD4-positiva T-celler mot T-hjälpar 1 (Th1) fenotyp, IL-23 inducerar T-hjälpar-

17 (Th17)-reaktionsvägen. Emellertid har onormal reglering av IL-12 och IL-23 associerats med immunmedierade sjukdomar, som t.ex. psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

Genom att binda den delade p40 subenheten av IL-12 och IL-23, kan ustekinumab utöva sina kliniska effekter vid både psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit genom hämning av Th1- och Th17-cytokinreaktionsvägarna, vilka är centrala för patologin vid dessa sjukdomar.

Hos patienter med Crohns sjukdom resulterade behandling med ustekinumab i en minskning av inflammationsmarkörer, såsom C-reaktivt protein (CRP) och fekalt kalprotektin, under induktionsfasen och dessa låg sedan kvar under underhållsfasen. CRP utvärderades under studieförlängningen och minskningen som observerades under underhållsfasen låg i allmänhet kvar till och med vecka 252.

Hos patienter med ulcerös kolit resulterade behandling med ustekinumab i en minskning av inflammationsmarkörer såsom CRP och fekalt kalprotektin under induktionsfasen, och denna minskning låg kvar under underhållsfasen och studieförlängningen till och med vecka 200.

Immunisering

Under långtidsförlängningen av psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) uppnådde vuxna patienter behandlade med STELARA i minst 3,5 år liknande antikroppssvar för både pneumokockpolysackarid- och tetanusvacciner som den icke-systemiskt behandlade psoriasis-kontrollgruppen. Liknande andel vuxna patienter utvecklade skyddande nivåer av antipneumokock- och antitetanusantikroppar och antikroppstitrar var jämförbara mellan STELARA-behandlade och patienter i kontrollgruppen.

Klinisk effekt

Crohns sjukdom

Säkerheten och effekten för ustekinumab utvärderades i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (aktivitetsindex för Crohns sjukdom [CDAI] ≥ 220 och ≤ 450). Det kliniska utvecklingsprogrammet bestod av två 8-veckorsstudier av intravenös infusion (UNITI-1 and UNITI-2) som följdes av en 44-veckors subkutan underhållsstudie med randomiserad utsättning (IM-UNITI) motsvarande 52 veckors behandling.

Induktionsstudierna inkluderade 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) patienter. Primär endpoint för båda induktionsstudierna var den andel patienter som uppvisade ett kliniskt svar (definierat som en minskning i CDAI med ≥ 100 poäng) i vecka 6. Effektdata samlades in och analyserades under vecka 8 för båda studierna. Samtidig dosering med perorala kortikosteroider, immunomodulerare, aminosalicylater och antibiotika var tillåtna och 75 % av patienterna fick fortsättningsvis minst ett av dessa läkemedel. I båda studierna randomiserades patienterna till antingen en engångsadministrering av den rekommenderade dosen, angiven i steg om cirka 6 mg/kg (se tabell 1, avsnitt 4.2), en fast dos på 130 mg ustekinumab eller placebo i vecka 0.

Patienter i UNITI-1 hade inte svarat på eller var intoleranta mot tidigare anti-TNF α -terapi. Cirka 48 % av patienterna hade inte svarat på 1 tidigare anti-TNF α -terapi och 52 % hade inte svarat på 2 eller 3 tidigare anti-TNF α -terapi. I denna studie hade 29,1 % av patienterna ett otillräckligt initialt svar (primära icke-svarande patienter), 69,4 % svarade men förlorade effekten (sekundära icke-svarande patienter) och 36,4 % var intoleranta mot anti-TNF α -terapi.

Patienter i UNITI-2 svarade inte på minst en konventionell terapi, inklusive kortikosteroider eller immunomodulerare, och var antingen anti-TNF α -naiva (68,6 %) eller hade tidigare fått och svarat på anti-TNF α -terapi (31,4 %).

I både UNITI-1 och UNITI-2 var det en signifikant större andel av patienterna i den ustekinumab-behandlade gruppen som gav ett kliniskt svar och var i remission jämfört med placebogruppen (tabell 4). Så tidigt som vecka 3 var det kliniska svaret och remissionen betydande hos de ustekinumab-behandlade patienterna och de fortsatte att bli bättre fram till vecka 8. I dessa

induktionsstudier var effekten större och bättre bibehållen i patientgruppen med de stegvis anpassade doserna jämfört med gruppen som fick en dos på 130 mg. Stegvis anpassad dosering är därför den rekommenderade intravenösa induktionsdosen.

Tabell 4: Induktion av kliniskt svar och remission i UNITI-1 och UNITI-2

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

Klinisk remission definieras som CDAI < 150; Kliniskt svar definieras som en minskning av CDAI med minst 100 poäng eller genom klinisk remission.

Ett svar på 70 poäng definieras som en minskning av CDAI med minst 70 poäng.

* Icke-svarande på anti-TNF α

** Icke-svarande på konventionell terapi

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Underhållsstudien (IM-UNITI) utvärderade 388 patienter som fick ett kliniskt svar på 100 poäng i vecka 8 efter induktion med ustekinumab i studierna UNITI-1 och UNITI-2. Patienterna randomiserades till subkutan underhållsbehandling med antingen 90 mg ustekinumab var 8:e vecka, 90 mg ustekinumab var 12:e vecka eller placebo i 44 veckor. (För rekommenderad underhållsdosering, se avsnitt 4.2 i produktresumén för STELARA injektionsvätska, lösning, (injektionsflaska) och injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta och produktresumén för förfylld injektionspenna).

Signifikant högre andelar av patienterna bibehöll klinisk remission och kliniskt svar i de ustekinumab-behandlade grupperna jämfört med placebogruppen i vecka 44 (se tabell 5).

Tabell 5: Bibehållande av kliniskt svar och klinisk remission i IM-UNITI (vecka 44; 52 veckor efter att induktionsdosen initierats)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab var 8:e vecka N = 128 [†]	90 mg ustekinumab var 12:e vecka N = 129 [†]
Klinisk remission	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Kliniskt svar	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kortikosteroidfri klinisk remission	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Klinisk remission hos patienter:			
i remission då underhållsterapin inleds	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
som rekryterades från studie CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
som är anti-TNF α -naiva	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
som rekryterades från studie CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Klinisk remission definieras som CDAI < 150; Kliniskt svar definieras som en minskning av CDAI med minst 100 poäng eller genom klinisk remission

* Placebogruppen bestod av patienter som svarade på ustekinumab och som randomiserades till att få placebo när underhållsterapin inleddes.

[†] Patienter med ett kliniskt svar på ustekinumab på 100 poäng när underhållsterapin inleddes.

-
- ‡ Patienter som inte svarade på konventionell terapi men svarade på anti-TNF α -terapi
§ Patienter som är anti-TNF α -refraktära/intoleranta
a p < 0,01
b p < 0,05
c nominellt signifikant (p < 0,05)

I IM-UNITI var det 29 av 129 patienter som inte bibehöll svaret på ustekinumab när de behandlades var 12:e vecka och fick dosjustera för att få ustekinumab var 8:e vecka. Svartsförlust definierades som CDAI \geq 220 poäng och \geq 100 poängs ökning från CDAI vid baseline. Hos dessa patienter uppnåddes klinisk remission hos 41,4 % av patienterna 16 veckor efter dosjusteringen.

Patienter som inte svarat kliniskt på induktion med ustekinumab i vecka 8 i induktionsstudierna UNITI-1 och UNITI-2 (476 patienter) ingick i den icke-randomiserade delen av underhållsstudien (IM-UNITI) och fick vid denna tidpunkt en subkutan injektion med 90 mg ustekinumab. Åtta veckor senare uppnådde 50,5 % av patienterna ett kliniskt svar och fortsatte att få underhållsdoser var 8:e vecka. Bland dessa patienter, som fortsättningsvis fick underhållsdoser, bibehöll en majoritet ett svar (68,1 %) och uppnådde remission (50,2 %) i vecka 44, vilket är ungefär samma proportioner som de patienter som initialt svarade på induktion med ustekinumab.

Av 131 patienter, som svarade på induktion med ustekinumab och randomiserades till placebogruppen när underhållsstudien inleddes, slutade senare 51 att svara och fick 90 mg ustekinumab subkutant var 8:e vecka. Majoriteten av patienterna som slutade svara och återupptog ustekinumab-behandlingen, gjorde det inom 24 veckor efter induktionsinfusionen. Av dessa 51 patienter uppvisade 70,6 % ett kliniskt svar och 39,2 % uppnådde klinisk remission 16 veckor efter att ha fått den första subkutana dosen med ustekinumab.

I IM-UNITI kunde patienter som slutfört studiens 44 veckor fortsätta behandlingen i en studieförlängning. Bland de 567 patienter, som blev inkluderade i och behandlade med ustekinumab i studieförlängningen, bibehölls klinisk remission och svar generellt sett fram till vecka 252, både för patienter som inte svarade på TNF-terapi och de som inte svarade på konventionell terapi.

Inga nya säkerhetsfrågor identifierades i denna studieförlängning med upp till 5 års behandling hos patienter med Crohns sjukdom.

Endoskopi

Slemhinnans utseende vid endoskopi utvärderades hos 252 patienter vars baseline för sjukdomsaktivitet, enligt endoskopi, kvalificerade dem för en substudie. Primär endpoint var förändring i baseline för Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease (SES-CD), en sammansatt poäng som omfattar 5 segment av ileum och kolon med avseende på närvaro/storlek av sår, andel slemhinna täckt av sår, andel slemhinna påverkad av andra lesioner samt närvaro/typ av förträngningar/strikturer. I vecka 8, efter en intravenös induktionsdos, var förändringen i SES-CD större i ustekinumab-gruppen (n = 155, genomsnittlig förändring = -2,8) än i placebo-gruppen (n = 97, genomsnittlig förändring = -0,7, p = 0,012).

Fistelsvar

I en subgrupp av patienter med läckande fistlar vid baseline (8,8 %; n = 26) fick 12/15 (80 %) av de ustekinumab-behandlade patienterna ett fistelsvar under 44 veckor (definierat som \geq 50 % minskning från baseline i induktionsstudien med avseende på antalet läckande fistlar) jämfört med 5/11 (45,5 %) som fick placebo.

Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med enkäterna för inflammatorisk tarmsjukdom (IBDQ) och SF-36. Vid vecka 8 var graden av förbättringar hos patienterna som fick ustekinumab statistiskt signifikant större och av klinisk betydelse baserat på total poäng från IBDQ och SF-36 Mental Component Summary Score i både UNITI-1 och UNITI-2, och även SF-36 Physical Component Summary Score i UNITI-2 jämfört med placebo. Dessa förbättringar bibehölls generellt sett bättre hos de ustekinumab-behandlade patienterna i IM-UNITI-studien fram till vecka 44 jämfört med placebo.

En förbättring av hälsorelaterad livskvalitet bibehölls generellt sett under förlängningen fram till vecka 252.

Ulcerös kolit

Säkerheten och effekten för ustekinumab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier hos vuxna patienter med måttlig till svår aktiv ulcerös kolit (Mayo-poäng 6 till 12; endoskopisk subpoäng ≥ 2). Det kliniska utvecklingsprogrammet bestod av en intravenös induktionsstudie (kallad UNIFI-I) med behandling i upp till 16 veckor följt av en 44-veckors subkutan underhållsstudie med randomiserad utsättning (UNIFI-M) motsvarande minst 52 veckors behandling.

De presenterade effektresultaten för UNIFI-I och UNIFI-M baserades på central granskning av endoskopier.

UNIFI-I inkluderade 961 patienter. Primär endpoint för induktionsstudien var andelen patienter i klinisk remission i vecka 8. Patienterna randomiserades till antingen en intravenös engångsadministrering av den rekommenderade dosen angiven i steg om cirka 6 mg/kg (se tabell 1, avsnitt 4.2), en fast dos på 130 mg ustekinumab eller placebo i vecka 0.

Samtidig dosering med peroral kortikosteroider, immunomodulerare, aminosalicylater var tillåtna och 90 % av patienterna fick fortsättningsvis minst ett av dessa läkemedel. Inkluderade patienter var tvungna att vara icke-svarande på konventionell terapi (kortikosteroider eller immunomodulerare) eller på minst ett biologiskt läkemedel (en TNF α -antagonist och/eller vedolizumab). 49 % av patienterna svarade inte på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel (varav 94 % var behandlingsnaiva för biologiska läkemedel). 51 % av patienterna svarade inte på eller var intoleranta mot ett biologiskt läkemedel. Cirka 50 % av patienterna svarade inte på minst 1 tidigare anti-TNF α -terapi (varav 48 % var primära icke-svarande patienter) och 17 % svarade inte på minst 1 anti-TNF α -terapi och vedolizumab.

I UNIFI-I var det en signifikant större andel av patienterna i den ustekinumab-behandlade gruppen som var i klinisk remission jämfört med placebogruppen i vecka 8 (tabell 6). Så tidigt som vecka 2, det tidigaste schemalagda studiebesöket, och vid varje besök efter det, uppvisade en högre andel av patienterna på ustekinumab ingen rektalblödning eller uppnådde normal avföringsfrekvens jämfört med patienterna på placebo. Signifikanta skillnader i partiell Mayo-poäng och symtomatisk remission observerades mellan ustekinumab och placebo så tidigt som vecka 2.

Effekten var högre i patientgruppen med de stegvis anpassade doserna (6 mg/kg) jämfört med gruppen som fick en dos på 130 mg vid utvalda endpoints. Stegvis anpassad dosering är därför den rekommenderade intravenösa induktionsdosen.

Tabell 6: Sammanfattning av viktiga effektutfall i UNIFI-I (vecka 8)

	Placebo N = 319	Rekommenderad dos av ustekinumab[‡] N = 322
Klinisk remission*	5 %	16 % ^a
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi [‡]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Kliniskt svar[§]	31 %	62 % ^a
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi [‡]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c

Mukosal läkning [†]	14 %	27 % ^a
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Symtomatisk remission [‡]	23 %	45 % ^b
Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning [‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Infusionsdos av ustekinumab med användning av den kroppsvikt-baserade doseringen som anges i tabell 1.

* Klinisk remission definieras som Mayo-poäng ≤ 2 poäng, utan individuell subpoäng > 1.

§ Kliniskt svar definieras som en minskning av Mayo-poängen från baseline med ≥ 30 % och ≥ 3 poäng, med antingen en minskning av subpoäng för rektalblödning ≥ 1 från baseline eller en subpoäng för rektalblödning på 0 eller 1.

¥ En TNF α -antagonist och/eller vedolizumab.

† Mukosal läkning definieras som en endoskopisk subpoäng enligt Mayo på 0 eller 1.

‡ Symtomatisk remission definieras som en subpoäng för avföringsfrekvens enligt Mayo på 0 eller 1 och en subpoäng för rektalblödning på 0.

‡ Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning definieras som en subpoäng för avföringsfrekvens på 0 eller 1, en subpoäng för rektalblödning på 0 och en endoskopisk subpoäng på 0 eller 1.

^a p < 0,001

^b Nominellt signifikant (p < 0,001)

^c Nominellt signifikant (p < 0,05)

I UNIFI-M utvärderades 523 patienter som uppnådde kliniskt svar på intravenös engångsadministrering av ustekinumab i UNIFI-I. Patienterna randomiserades till subkutan underhållsbehandling med antingen 90 mg ustekinumab var 8:e vecka, 90 mg ustekinumab var 12:e vecka eller placebo i 44 veckor (för rekommenderad underhållsdosering, se avsnitt 4.2 i produktresumén för STELARA injektionsvätska, lösning, (injektionsflaska) och injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta och produktresumén för förfylld injektionspenna).

Signifikant högre andel av patienterna var i klinisk remission i båda ustekinumab-behandlade grupperna jämfört med placebogruppen i vecka 44 (se tabell 7).

Tabell 7: Sammanfattning av viktiga effektmått i UNIFI-M (vecka 44; 52 veckor efter att induktionsdosen initierats)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab var 8:e vecka N = 176	90 mg ustekinumab var 12:e vecka N = 172
Klinisk remission**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Bibehållande av kliniskt svar till och med vecka 44 [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Mukosal läkning [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Bibehållande av klinisk remission fram till vecka 44 [‡]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c

Kortikosteroidfri klinisk remission ^e	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Bestående remission ^l	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Symtomatisk remission [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Efter svar på i.v. ustekinumab.

** Klinisk remission definieras som Mayo-poäng ≤ 2 poäng, utan individuell subpoäng > 1 .

§ Kliniskt svar definieras som en minskning av Mayo-poängen från baseline med ≥ 30 % och ≥ 3 poäng, med antingen en minskning av subpoäng för rektalblödning ≥ 1 från baseline eller en subpoäng för rektalblödning på 0 eller 1.

¥ En TNF α -antagonist och/eller vedolizumab.

† Mukosal läkning definieras som en endoskopisk subpoäng enligt Mayo på 0 eller 1.

£ Bibehållande av klinisk remission fram till vecka 44 definieras som patienter i klinisk remission fram till vecka 44 bland patienter i klinisk remission vid underhållsbaseline.

€ Kortikosteroidfri klinisk remission definieras som patienter i klinisk remission som inte får kortikosteroider i vecka 44.

l Bestående remission definieras som partiell remission enligt Mayo vid ≥ 80 % av alla besök före vecka 44 och som partiell remission enligt Mayo vid det sista besöket (vecka 44).

‡ Symtomatisk remission definieras som en subpoäng för avföringsfrekvens enligt Mayo på 0 eller 1 och en subpoäng för rektalblödning på 0.

‡ Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning definieras som en subpoäng för avföringsfrekvens på 0 eller 1, en subpoäng för rektalblödning på 0 och en endoskopisk subpoäng på 0 eller 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominellt signifikant ($p < 0,001$)

d Nominellt signifikant ($p < 0,05$)

e Inte statistiskt signifikant

Ustekinumabs gynnsamma effekt på kliniskt svar, mukosal läkning och klinisk remission observerades i induktionsbehandlingen och i underhållsbehandlingen både hos patienter som inte svarade på konventionell terapi men svarade på biologisk terapi, samt hos dem som inte hade svarat på minst en tidigare TNF α -antagonistterapi, inklusive patienter med ett primärt icke-svar på TNF α -antagonistterapi. En gynnsam effekt observerades även i induktionsbehandlingen hos patienter som inte hade svarat på minst en tidigare TNF α -antagonistterapi och vedolizumab, men antalet patienter i den här subgruppen var för litet för att kunna dra definitiva slutsatser om den gynnsamma effekten i denna grupp under underhållsbehandlingen.

Svarande på induktion med ustekinumab i vecka 16

Ustekinumab-behandlade patienter som inte hade svarat i vecka 8 i UNIFI-I fick en administrering av 90 mg ustekinumab subkutant i vecka 8 (36 % av patienterna). Av dessa patienter uppnådde 9 % av patienterna som initialt hade randomiserats till den rekommenderade induktionsdosen klinisk remission och 58 % uppnådde kliniskt svar i vecka 16.

Patienter som inte hade svarat kliniskt på induktion med ustekinumab i vecka 8 i UNIFI-I-studien men hade svarat i vecka 16 (157 patienter) övergick i den icke-randomiserade delen av UNIFI-M och fortsatte få underhållsdosering var 8:e vecka. Bland dessa patienter bibehöll en majoritet (62 %) svaret och 30 % uppnådde remission i vecka 44.

Studieförlängning

I UNIFI kunde patienter som slutfört studien till och med vecka 44 fortsätta behandlingen i en studieförlängning. Bland de 400 patienter, som blev inkluderade i och behandlades med ustekinumab var 12:e eller 8:e vecka i studieförlängningen, bibehölls symtomatisk remission generellt fram till och med vecka 200 för patienter som inte svarade på konventionell terapi (men svarade på biologisk terapi) och de som inte svarade på biologisk terapi, inklusive de som varken svarade på anti-TNF eller vedolizumab. Bland patienter som fick 4 års behandling med ustekinumab och utvärderades med den totala Mayo-skalan vid underhållsvecka 200, bibehöll 74,2 % (69/93) och 68,3 % (41/60) mukosal läkning respektive klinisk remission.

Säkerhetsanalysen som omfattade 457 patienter (1 289,9 personår) som följdes upp till 220 veckor visade en säkerhetsprofil mellan vecka 44 och 220 som var jämförbar med den som observerats fram till vecka 44.

Inga nya säkerhetsfynd identifierades i denna studieförlängning med upp till 4 års behandling hos patienter med ulcerös kolit.

Endoskopisk normalisering

Endoskopisk normalisering definierades som en endoskopisk subpoäng enligt Mayo på 0 och observerades så tidigt som vecka 8 i UNIFI-I. I vecka 44 i UNIFI-M uppnåddes detta hos 24 % respektive 29 % av patienterna som behandlades med ustekinumab var 12:e eller var 8:e vecka, jämfört med 18 % av patienterna i placebogruppen.

Histologisk och histo-endoskopisk mukosal läkning

Histologisk läkning (definieras som neutrofil infiltration i < 5 % av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulationsvävnad) utvärderades i vecka 8 i UNIFI-I och i vecka 44 i UNIFI-M. I vecka 8, efter en intravenös engångsinduktionsdos, uppnådde en signifikant högre andel av patienterna i gruppen med rekommenderad dos histologisk läkning (36 %) jämfört med patienterna i placebogruppen (22 %). I vecka 44 observerades bibehållande av denna effekt hos signifikant fler patienter vid histologisk läkning i grupperna som fick ustekinumab var 12:e vecka (54 %) och var 8:e vecka (59 %) jämfört med placebo (33 %).

En kombinerad endpoint för histo-endoskopisk mukosal läkning definierad som både mukosal och histologisk läkning hos patienterna utvärderades i vecka 8 i UNIFI-I och i vecka 44 i UNIFI-M. Patienter som fick ustekinumab vid den rekommenderade dosen uppvisade signifikanta förbättringar av endpoint för histo-endoskopisk mukosal läkning i vecka 8 i ustekinumab-gruppen (18 %) jämfört med placebogruppen (9 %). I vecka 44 observerades bibehållande av denna effekt hos signifikant fler patienter vid histo-endoskopisk mukosal läkning i grupperna som fick ustekinumab var 12:e vecka (39 %) och var 8:e vecka (46 %) jämfört med placebo (24 %).

Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med frågeformulären för inflammatorisk tarmsjukdom (IBDQ), SF-36 och EuroQoL-5D (EQ-5D).

Vid vecka 8 i UNIFI-I var graden av förbättringar hos patienterna som fick ustekinumab statistiskt signifikant större och av klinisk betydelse baserat på total poäng från IBDQ, EQ-5D och EQ-5D VAS, samt SF-36 Mental Component Summary Score och SF-36 Physical Component Summary Score jämfört med placebo. Dessa förbättringar bibehölls hos de ustekinumab-behandlade patienterna i UNIFI-M fram till vecka 44. Förbättringar i hälsorelaterad livskvalitet mätt med IBDQ och SF-36 bibehölls i allmänhet under förlängningen till och med vecka 200.

Patienter som fick ustekinumab upplevde signifikant fler förbättringar av arbetsproduktiviteten bedömt som en större minskning av den totala arbetsnedsättningen, och av aktivitetsnedsättningen bedömt enligt WPAI-GH-frågeformuläret, än patienter som fick placebo.

Sjukhusinläggningar och kirurgi relaterade till ulcerös kolit

Till och med vecka 8 i UNIFI-I var andelen patienter som lades in på sjukhus på grund av ulcerös kolit signifikant färre i gruppen som fick den rekommenderade ustekinumab-dosen (1,6 %, 5/322) jämfört med patienterna i placebogruppen (4,4 %, 14/319), och inga patienter genomgick kirurgi på grund av sin ulcerösa kolit i gruppen som fick den rekommenderade induktionsdosen jämfört med 0,6 % (2/319) av patienterna i placebogruppen.

Till och med vecka 44 i UNIFI-M observerades ett signifikant lägre antal sjukhusinläggningar relaterade till ulcerös kolit bland patienterna i den kombinerade ustekinumab-gruppen (2,0 %, 7/348) jämfört med patienterna i placebogruppen (5,7 %, 10/175). Ett numeriskt lägre antal patienter i ustekinumab-gruppen (0,6 %, 2/348) genomgick kirurgi på grund av sin ulcerösa kolit jämfört med patienterna i placebogruppen (1,7 %, 3/175) till och med vecka 44.

Immunogenicitet

Antikroppar mot ustekinumab kan utvecklas under ustekinumabbehandling och de flesta är neutraliserande. Bildandet av antikroppar mot ustekinumab är förknippat med ökad clearance av ustekinumab hos patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit. Ingen minskad effekt observerades. Det finns inget tydligt samband mellan närvaron av antikroppar mot ustekinumab och förekomsten av reaktioner vid injektionsstället.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ustekinumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen vad gäller Crohns sjukdom och ulcerös kolit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Pediatrik Crohns sjukdom

Säkerhet och effekt för ustekinumab utvärderades hos 48 pediatrika patienter som vägde minst 40 kg i en interimsanalys av en fas 3-multicenterstudie (UNITI-Jr) för pediatrika patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom (definierad av ett Paediatric Crohn's Disease Activity Index [PCDAI] poäng > 30) genom 52 veckors behandling (8 veckors induktionsbehandling och 44 veckors underhållsbehandling). Patienterna som ingick i studien hade antingen inte svarat tillräckligt på eller inte tolererat tidigare biologisk behandling eller konventionell behandling av Crohns sjukdom. Studien omfattade en öppen induktionsbehandling med en intravenös enkeldos av ustekinumab på cirka 6 mg/kg (se avsnitt 4.2), följt av en randomiserad dubbelblindad subkutan underhållsbehandling med 90 mg ustekinumab administrerat antingen var 8:e vecka eller var 12:e vecka.

Effektresultat

Det primära effektmåttet för studien var klinisk remission vid induktionsvecka 8 (definierat som PCDAI-poäng ≤ 10). Andelen patienter som uppnådde klinisk remission var 52,1 % (25/48) och är jämförbar med den som observerades i fas 3-studierna med ustekinumab för vuxna.

Kliniskt svar observerades så tidigt som vecka 3. Andelen patienter med kliniskt svar vid vecka 8 (definierat som en minskning från baseline av PCDAI-poängen med > 12,5 poäng med en total PCDAI-poäng på högst 30) var 93,8 % (45/48).

I tabell 8 presenteras analyserna för de sekundära effektmåtten fram till och med underhållsvecka 44.

Tabell 8: *Sammanfattning av sekundära effektmått till och med underhållsvecka 44*

	90 mg ustekinumab var 8:e vecka N = 23	90 mg ustekinumab var 12:e vecka N = 25	Totalt 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 för patienter som var i klinisk remission vid induktionsvecka 8*	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Kliniskt svar [†]	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopiskt svar [‡]	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinisk remission definieras som PCDAI-poäng ≤ 10 poäng.

§ Kortikosteroidfri remission definieras som PCDAI-poäng ≤ 10 poäng och ingen behandling med kortikosteroider under minst 90 dagar före underhållsvecka 44.

† Kliniskt svar definieras som en minskning från baseline av PCDAI-poängen med ≥ 12,5 poäng med en total PCDAI-poäng på högst 30.

‡ Endoskopiskt svar definieras som en minskning av SES-CD-poängen med ≥ 50 % eller SES-CD-poäng ≤ 2 hos patienter med en SES-CD-poäng vid baseline på ≥ 3.

Justering av doseringsfrekvens

Patienter som blev inkluderade i underhållsbehandlingen och upplevde svarsförlust baserat på PCDAI-

poäng var kvalificerade för dosjustering. Patienterna fick antingen byta från behandling var 12:e vecka till var 8:e vecka eller fortsätta med behandling var 8:e vecka (sham-justering). Dosen justerades till det kortare doseringsintervallet hos 2 patienter. Hos dessa patienter uppnåddes klinisk remission hos 100 % (2/2) av patienterna 8 veckor efter dosjustering.

Säkerhetsprofilen för behandling med induktionsdosen och de båda intervallerna med underhållsdosen i den pediatrika populationen som väger minst 40 kg var jämförbar med den hos vuxna patienter med Crohns sjukdom (se avsnitt 4.8).

Inflammatoriska biomarkörer i serum och feces

Den genomsnittliga förändringen från baseline vid underhållsvecka 44 i koncentrationerna av C-reaktivt protein (CRP) och kalprotektin i feces var -11,17 mg/l (24,159) respektive -538,2 mg/kg (1 271,33).

Hälsorelaterad livskvalitet

Den totala IMPACT-III-poängen och alla underdomäner (tarmsymtom, trötthetsrelaterade systemiska symtom och välbefinnande) visade kliniskt meningsfulla förbättringar efter 52 veckor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter den rekommenderade intravenösa induktionsdosen var medianen för toppvärdet av serumkoncentrationen av ustekinumab, uppmätt 1 timme efter infusionen, 126,1 µg/ml hos patienter med Crohns sjukdom och 127,0 µg/ml hos patienter med ulcerös kolit.

Distribution

Medianvärdet för distributionsvolymen i slutfasen (V_z) efter en intravenös engångsadministrering till patienter med psoriasis låg mellan 57 och 83 ml/kg.

Metabolism

De exakta metabolismvägarna för ustekinumab är inte kända.

Eliminering

Medianvärdet för systemisk clearance (CL) efter en intravenös engångsadministrering till patienter med psoriasis låg mellan 1,99 och 2,34 ml/dag/kg. Medianvärdet av halveringstiden ($t_{1/2}$) för ustekinumab var ungefär 3 veckor för patienter med ulcerös kolit, Crohns sjukdom, psoriasis och/eller psoriasisartrit och låg inom intervallet 15 till 32 dagar i alla psoriasis- och psoriasisartritstudierna.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska exponeringen av ustekinumab (C_{max} och AUC) ökade i huvudsak dosproportionerligt efter en intravenös engångsadministrering i ett doseringsintervall från 0,09 mg/kg till 4,5 mg/kg.

Särskilda populationer

Inga farmakokinetiska uppgifter finns tillgängliga för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Inga specifika studier har utförts med intravenöst ustekinumab på äldre eller pediatrika patienter som väger mindre än 40 kg.

Hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit påverkades variationen hos ustekinumabs clearance av kroppsvikt, serumalbuminnivå, kön och status för antikroppar mot ustekinumab då kroppsvikt var den viktigaste faktorn som påverkade distributionsvolymen. Vid Crohns sjukdom påverkades clearance dessutom av C-reaktivt protein, status för behandlingssvikt av TNF-antagonist och ras (asiater jämfört med icke-asiater). Påverkan av dessa kovariater på respektive farmakokinetiska parametrar låg inom $\pm 20\%$ av det typiska referensvärdet, vilket innebär att dosjustering inte är motiverat för dessa kovariater. Samtidig användning av immunomodulerare hade inte någon signifikant påverkan på ustekinumabs disposition.

Reglering av CYP450-enzym

Effekten av IL-12 eller IL-23 på regleringen av CYP450-enzym har utvärderats i en *in vitro*-studie

där humana hepatocyter användes. Studien visade att IL-12 och/eller IL-23 i koncentrationen 10 ng/ml inte påverkade enzymaktiviteten för humana CYP450-enzym (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4; se avsnitt 4.5).

En fas 1, öppen läkemedelsinteraktionsstudie, studie CNTO1275CRD1003, genomfördes för att utvärdera effekten av ustekinumab på cytokrom P450-enzymaktiviteter efter induktions- och underhållsdosering hos patienter med aktiv Crohns sjukdom (n = 18). Inga kliniskt signifikanta förändringar i exponeringen av koffein (CYP1A2-substrat), warfarin (CYP2C9-substrat), omeprazol (CYP2C19-substrat), dextrometorfan (CYP2D6-substrat) eller midazolam (CYP3A-substrat) observerades när de användes samtidigt med ustekinumab vid den godkända rekommenderade doseringen hos patienter med Crohns sjukdom (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Serumkoncentrationerna av ustekinumab hos pediatrika patienter med Crohns sjukdom som vägde minst 40 kg och som behandlades med den rekommenderade viktbaserade dosen var i allmänhet jämförbara med dem hos den vuxna populationen med Crohns sjukdom som behandlades med den viktbaserade dosen för vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska uppgifter visade inga särskilda risker för människa (t.ex. organotoxicitet) baserat på studier av upprepad dostoxicitet och utvecklings- och fortplantningstoxicitet, inklusive säkerhetsfarmakologiska utvärderingar. I studier på utvecklings- och fortplantningstoxicitet i cynomolgusapor observerades varken skadliga effekter på reproduktionsindex för hanar eller några medfödda missbildningar eller utvecklingstoxicitet. Inga skadliga effekter på reproduktionsindex för honor observerades vid användning av en analog antikropp till IL-12/23 på möss.

Dosnivåerna i djurstudier var upp till ungefär 45 gånger högre än den högsta motsvarande dosen avsedd att administreras till psoriasispatienter och resulterade i 100 gånger högre toppvärden för serumkoncentrationer i apor än de som observerades i människor.

Inga carcinogenicitetsstudier har utförts med ustekinumab på grund av att det saknas lämpliga modeller för en antikropp utan korsreaktivitet med IL-12/23-p40 hos gnagare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetatdihydrat
L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
L-metionin
Polysorbat 80 (E 433)
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. STELARA ska endast spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). STELARA ska inte administreras samtidigt i samma intravenösa kanal som andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år
Får ej frysas.

Brukslösningen har visats ha en kemisk och fysikalisk stabilitet i 8 timmar vid 15-25°C.

Ur en mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart såvida inte spädningsmetoden utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering. Om den inte används omgående är förvaringstiderna och förvaringsförhållandena för brukslösningen användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

26 ml lösning i en 30 ml injektionsflaska (typ 1-glas) förseglad med en belagd butylgummipropp. Varje förpackning STELARA innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen i injektionsflaskan med STELARA får inte skakas. Lösningen ska inspekteras visuellt beträffande partiklar eller missfärgning före administrering. Lösningen är klar, färglös till svagt gulaktig. Lösningen ska inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar.

Spädning

STELARA koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste spädas och beredas med aseptisk teknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

1. Beräkna dos och antalet STELARA injektionsflaskor som krävs baserat på patientens vikt (se avsnitt 4.2, tabell 1). Varje 26 ml injektionsflaska STELARA innehåller 130 mg ustekinumab. Använd endast hela injektionsflaskor med STELARA.
2. Ta ut och kassera en volym natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) från en 250 ml infusionspåse som motsvarar den volym STELARA som ska tillsättas. (Kassera 26 ml natriumklorid för varje injektionsflaska STELARA som behövs; för 2 injektionsflaskor – kassera 52 ml, för 3 injektionsflaskor – kassera 78 ml, för 4 injektionsflaskor – kassera 104 ml.)
3. Ta ut 26 ml STELARA från varje injektionsflaska som behövs och tillsätt det till 250 ml infusionspåsen. Slutvolymen i infusionspåsen ska vara 250 ml. Blanda varsamt.
4. Granska den utspädda lösningen visuellt innan den administreras. Använd ej om det finns synliga ogenomskinliga partiklar, missfärgningar eller främmande partiklar.
5. Administrera den utspädda lösningen under en tidsperiod på minst en timme. Infusionen ska genomföras inom åtta timmar efter spädning i infusionspåsen.
6. Använd endast ett infusionsset med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande in-line-filter (porstorlek 0,2 mikrometer).
7. Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk och ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/494/005

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2009

Datum för den senaste förnyelsen: 19 september 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03/2025

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.