

1. LÄKEMEDLETS NAMN

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning
STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
STELARA 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Varje förfylld spruta innehåller 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

STELARA 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Varje förfylld spruta innehåller 90 mg ustekinumab i 1 ml.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning

Injektionsvätska, lösning.

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Injektionsvätska, lösning.

STELARA 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Injektionsvätska, lösning.

Klar till lätt opalescent, färglös till svagt gulaktig lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Plackpsoriasis

STELARA är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna som inte svarat på andra systemiska behandlingar såsom ciklosporin, metotrexat (MTX) eller PUVA (psoralen och ultraviolett A), eller när intolerans eller kontraindikationer föreligger mot sådana behandlingar (se avsnitt 5.1).

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

STELARA är avsett för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos barn och ungdomar från 6 år och äldre, som inte är adekvat kontrollerade med, eller intoleranta mot, andra systemiska behandlingar eller ljusterapier (se avsnitt 5.1).

Psoriasisartrit (PsA)

STELARA som monoterapi eller i kombination med MTX är avsett för behandling av aktiv psoriasisartrit hos vuxna när svaret på tidigare icke biologiska sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs) har varit otillräckligt (se avsnitt 5.1).

Crohns sjukdom hos vuxna

STELARA är avsett för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som fått otillräckligt svar eller inte längre svarar på eller varit intoleranta mot antingen konventionell terapi eller en 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 ett biologiskt läkemedel.

4.2 Dosering och administreringsätt

STELARA är avsett att användas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet från diagnostik och behandling av de sjukdomar som STELARA är avsett för.

Dosering

Plackpsoriasis

Rekommenderad initialdos av STELARA är 45 mg som administreras subkutant. Behandlingen fortsätter med 45 mg 4 veckor senare och därefter var 12:e vecka.

För patienter som inte svarat på behandlingen inom 28 veckor bör man överväga att avbryta behandlingen.

Patienter med kroppsvikt > 100 kg

För patienter med en kroppsvikt > 100 kg administreras initialdosen 90 mg subkutant. Behandlingen fortsätter med 90 mg 4 veckor senare och därefter var 12:e vecka. 45 mg har också visat effekt hos dessa patienter, men 90 mg gav större effekt (se avsnitt 5.1, tabell 4).

Psoriasisartrit (PsA)

Rekommenderad initialdos av STELARA är 45 mg som administreras subkutant. Behandlingen fortsätter med 45 mg 4 veckor senare och därefter var 12:e vecka. Alternativt kan 90 mg ges till patienter med en kroppsvikt på > 100 kg.

För patienter som inte svarat på behandlingen inom 28 veckor bör man överväga att avbryta behandlingen.

Äldre patienter (≥ 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

Säkerhet och effekt för STELARA för barn under 6 år med psoriasis eller för barn under 18 år med psoriasisartrit har ännu inte fastställts.

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (6 år och äldre)

Rekommenderad dos STELARA baserat på kroppsvikt visas nedan (tabell 1 och 2). STELARA ska administreras vecka 0 och 4 och därefter var 12:e vecka.

Tabell 1 Rekommenderad dos av STELARA för pediatrika patienter med psoriasis

Kroppsvikt vid tiden för dosering	Rekommenderad dos
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Använd följande formel för att beräkna injektionsvolymen (ml) för patienter < 60 kg: kroppsvikt (kg) x 0,0083 (ml/kg) eller se tabell 2. Den beräknade volymen ska avrundas till närmaste 0,01 ml och administreras med en spruta med 1 ml gradering. En 45 mg injektionsflaska finns för barn som behöver mindre än hela dosen à 45 mg.

Tabell 2 Injektionsvolym av STELARA för pediatrika patienter med psoriasis < 60 kg

Kroppsvikt vid tiden för dosering (kg)	Dos (mg)	Injektionsvolym (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

För patienter som inte svarat på behandlingen inom 28 veckor bör man överväga att avbryta behandlingen.

Vuxna

Crohns sjukdom och ulcerös kolit

I behandlingsregimen administreras den första dosen STELARA intravenöst. Dosering för intravenös dosregim beskrivs i avsnitt 4.2 i produktresumén för STELARA 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Den första subkutana administreringen av 90 mg STELARA ska göras i vecka 8 efter den intravenösa dosen. Efter detta rekommenderas doser var 12:e vecka.

Patienter som inte har visat tillräckligt svar 8 veckor efter den första subkutana dosen kan få en andra subkutan dos vid detta tillfälle (se avsnitt 5.1).

Patienter som inte längre svarar vid dosering var 12:e vecka kan ha nytta av att öka doseringsfrekvensen till var 8:e vecka (se avsnitt 5.1, avsnitt 5.2).

Patienter kan därefter doseras var 8:e vecka eller var 12:e vecka enligt klinisk bedömning (se avsnitt 5.1).

Man bör överväga att sätta ut behandlingen hos patienter som inte visar några tecken på terapeutisk nytta av behandlingen 16 veckor efter den intravenösa induktionsdosen eller 16 veckor efter byte till underhållsdosering var 8:e vecka.

Behandling med immunomodulerare och/eller kortikosteroider kan fortsätta under behandling med STELARA. Hos patienter som har svarat på behandling med STELARA kan behandling med kortikosteroider minskas eller sättas ut enligt gällande klinisk praxis.

Om terapin avbryts vid Crohns sjukdom eller ulcerös kolit är det säkert och effektivt att återuppta behandling med subkutana doser var 8:e vecka.

Äldre (≥ 65 år)

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

Nedsatt njur- och 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)

I behandlingsregimen administreras den första dosen STELARA intravenöst. Dosering för intravenös dosregim beskrivs i avsnitt 4.2 i produktresumén för STELARA 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Den första subkutana administreringen av 90 mg STELARA ska göras i vecka 8 efter den intravenösa dosen. Efter detta rekommenderas dosering var 12:e vecka.

Patienter som inte längre svarar vid dosering var 12:e vecka kan ha nytta av att öka doseringsfrekvensen till var 8:e vecka (se avsnitt 5.1, avsnitt 5.2).

Patienterna kan därefter doseras var 8:e vecka eller var 12:e vecka enligt klinisk bedömning (se avsnitt 5.1).

Man bör överväga att sätta ut behandlingen av patienter som inte visar några tecken på terapeutisk nytta av behandlingen 16 veckor efter den intravenösa induktionsdosen eller 16 veckor efter dosjustering.

Immunmodulerare, 5-aminosalicylat (5-ASA)-föreningar, antibiotika och/eller kortikosteroider kan fortsätta under behandling med STELARA. Hos patienter som har svarat på behandling med STELARA kan dessa läkemedel minskas eller sättas ut enligt gällande klinisk praxis.

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.

Administreringssätt

STELARA 45 mg injektionsflaskor eller 45 mg och 90 mg förfyllda sprutor är endast avsedda för subkutan injektion. Hudområden med psoriasis bör om möjligt undvikas som injektionsställe.

Efter tillräcklig undervisning i subkutan injektionsteknik kan patienter eller deras vårdnadshavare injicera STELARA om läkaren bedömer det som lämpligt. Läkaren måste likväl säkerställa adekvat uppföljning av patienten. Patienter eller deras vårdnadshavare bör instrueras att injicera den förskrivna mängden STELARA enligt instruktionerna i bipacksedeln. Utförliga instruktioner för administrering finns i bipacksedeln.

Ytterligare instruktioner om iordningställande och särskilda hanteringsanvisningar 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 noga 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 noga övervakas och STELARA bör sättas ut tills infektionen börjar ge med sig.

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).

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.

Latexkänslighet

Nålskyddet för den förfyllda sprutan med STELARA är tillverkat av torrt naturgummi (ett latexderivat), vilket kan orsaka allergiska reaktioner hos individer som är känsliga för latex.

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 göras 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 immunresponser 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 iakttagas 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 iakttagas vid behandling av äldre.

Polysorbat 80

STELARA innehåller 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) eller 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbat 80 (E 433) per

dosenhet motsvarande 0,04 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-mercaptapurin, 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

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör 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 av psoriasis hos vuxna, 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, sinuit 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: Facialispares
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).

Överkänslighetsreaktioner

Under de kontrollerade perioderna av de kliniska psoriasis- och psoriasisartritstudierna med ustekinumab har utslag och urtikaria var för sig observerats hos < 1 % av patienterna (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Pediatrika patienter 6 år och äldre med plackpsoriasis

Säkerheten för ustekinumab har studerats i två fas 3-studier på pediatrika 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.

Pediatrika patienter med Crohns sjukdom som väger minst 40 kg

Säkerheten för ustekinumab har undersökts i en fas 1- och en fas 3-studie på pediatrika 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

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 patogenin 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 antikropstitrar var jämförbara mellan STELARA-behandlade och patienter i kontrollgruppen.

Klinisk effekt och säkerhet

Plackpsoriasis (vuxna)

Säkerhet och effekt för ustekinumab har utvärderats hos 1 996 patienter i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter som hade måttlig till svår plackpsoriasis och som ansågs vara lämpliga kandidater för ljusterapi eller systemisk terapi. Därutöver jämfördes ustekinumab och etanercept i en randomiserad, aktivt kontrollerad studie med blindad bedömare hos

patienter med måttlig till svår plackpsoriasis vilka antingen haft otillfredsställande respons på, var intoleranta mot eller hade en kontraindikation mot ciklosporin, MTX eller PUVA.

I psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) utvärderades 766 patienter. 53 % av dessa patienter svarade antingen inte på, var intoleranta mot eller hade en kontraindikation mot annan systemisk terapi. Patienter randomiserade till ustekinumab fick doser på 45 eller 90 mg vid vecka 0 och 4 och därefter samma dos var 12:e vecka. Patienter randomiserade till placebo vid vecka 0 och 4 övergick till att få ustekinumab (antingen 45 mg eller 90 mg) vid vecka 12 och 16 och därefter samma dos var 12:e vecka. Patienter ursprungligen randomiserade till ustekinumab som nådde PASI 75 på skattningsskalan Psoriasis Area and Severity Index (≥ 75 % förbättring av PASI från utgångsvärdet) både vecka 28 och 40 omrandomiserades till ustekinumab var 12:e vecka eller till placebo (dvs. behandlingen avslutades). Patienter som omrandomiserades till placebo vecka 40 återupptog behandlingen med ustekinumab på den ursprungliga dosen om deras PASI hade reducerats med ≥ 50 % i förhållande till förbättringen vid vecka 40. Alla patienter följdes upp under 76 veckor efter den första administreringen av studieläkemedel.

I psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) utvärderades 1 230 patienter. 61 % av dessa patienter svarade antingen inte på, var intoleranta mot eller hade en kontraindikation mot annan systemisk terapi. Patienter randomiserade till ustekinumab fick doser på 45 eller 90 mg vid vecka 0 och 4 och därefter ytterligare en dos vecka 16. Patienter randomiserade till placebo vid vecka 0 och 4 övergick till att få ustekinumab (antingen 45 mg eller 90 mg) vecka 12 och 16. Alla patienter följdes upp under 52 veckor efter den första administreringen av studieläkemedel.

I psoriasisstudie 3 (ACCEPT) utvärderades 903 patienter med måttlig till svår psoriasis vilka antingen haft en otillfredsställande respons på, var intoleranta mot eller hade en kontraindikation mot annan systemisk terapi. Effekten av ustekinumab jämfördes med den för etanercept och säkerheten för ustekinumab och etanercept utvärderades. Under den 12 veckor långa delen av studien med aktiv kontroll blev patienter randomiserade till antingen behandling med etanercept (50 mg två gånger per vecka), ustekinumab 45 mg vid vecka 0 och vecka 4 eller ustekinumab 90 mg vid vecka 0 och vecka 4.

Sjukdomskaraktäristika var vid studiestart i regel likartade i alla behandlingsgrupper i psoriasisstudie 1 och 2. Medianvärde för PASI låg mellan 17 och 18 vid studiestart och medianvärdet för kroppsytta, Body Surface Area (BSA), var ≥ 20 . Medianvärdet i självskattningsformuläret Dermatology Life Quality Index (DLQI, angående livssituationen) varierade mellan 10 och 12. Ungefär en tredjedel (psoriasisstudie 1) och en fjärdedel (psoriasisstudie 2) av försökspersonerna hade psoriasisartrit (PsA). Även i psoriasisstudie 3 sågs liknande svårighetsgrad av sjukdomen.

Det primära effektmåttet i dessa studier var andelen patienter som uppnådde PASI 75-svar vecka 12 jämfört med studiestart (se tabellerna 4 och 5).

Tabell 4 Sammanfattning av klinisk respons i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) och psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2)

	Vecka 12 2 doser (vecka 0 och vecka 4)			Vecka 28 3 doser (vecka 0, vecka 4, och vecka 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis-studie 1					
Antal randomiserade patienter	255	255	256	250	243
PASI 50-svar N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
PASI 75-svar N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
PASI 90-svar N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
PGA ^b utläkt 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-svar N (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)

Antal patienter > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75-svar N (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Psoriasis-studie 2					
Antal randomiserade patienter	410	409	411	397	400
PASI 50-svar N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
PASI 75-svar N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
PASI 90-svar N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
PGA ^b utläkt 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-svar N (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
Antal patienter > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75-svar N (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

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

^b PGA = Physician Global Assessment (läkarens totala bedömning av förändringen)

Tabell 5 Sammanfattning av klinisk respons vid vecka 12 i psoriasisstudie 3 (ACCEPT)

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

^a p < 0,001 för ustekinumab 45 mg eller 90 mg jämfört med etanercept.

^b p = 0,012 för ustekinumab 45 mg jämfört med etanercept.

I psoriasisstudie 1 kunde PASI 75 bibehållas signifikant mycket bättre vid kontinuerlig behandling än vid avslutad behandling (p < 0,001). Likvärdiga resultat observerades oavsett dos med ustekinumab. Efter 1 år (vid Vecka 52) hade 89 % av de patienter som omrandomiserades till underhållsbehandling nått PASI 75 jämfört med 63 % av de patienter som omrandomiserades till placebo (avslutad behandling) (p < 0,001). Efter 18 månader (vid Vecka 76) hade 84 % av de patienter som omrandomiserades till underhållsbehandling nått PASI 75 jämfört med 19 % av de patienter som omrandomiserades till placebo (avslutad behandling). Efter 3 år (vid Vecka 148), hade 82 % av patienterna som omrandomiserades till underhållsbehandling nått PASI 75. Efter 5 år (vid Vecka 244), hade 80 % av patienterna som omrandomiserades till underhållsbehandling nått PASI 75.

Av de patienter som omrandomiserades till placebo, och som återupptog sin ursprungliga behandlingsregim med ustekinumab när deras förbättrade PASI-värde hade reducerats ≥ 50 %, nådde 85 % PASI 75 igen inom 12 veckor efter behandlingen hade återupptagits.

I psoriasisstudie 1 visades vid vecka 2 och 12 signifikant större förbättringar från utgångsvärdet i DLQI för alla behandlingsgrupper med ustekinumab jämfört med placebo. Förbättringen kvarstod fram till och med vecka 28. På liknande sätt kunde signifikanta förbättringar observeras i psoriasisstudie 2 vid vecka 4 och 12, vilka kvarstod fram till och med vecka 24. I psoriasisstudie 1 var förbättringarna i nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), i de fysiska och mentala aspekterna i

den sammanfattande delen av skattningsformuläret SF-36 samt i skattning enligt Itch Visual Analogue Scale (VAS) också signifikanta i alla behandlingsgrupper med ustekinumab jämfört med placebo. I psoriasisstudie 2 var förbättringarna i självskattningsformuläret Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, angående sinnesstämning) och i Work Limitations Questionnaire (WLQ, angående arbetsbegränsningar) också signifikanta för alla behandlingsgrupper med ustekinumab jämfört med placebo.

Psoriasisartrit (PsA) (vuxna)

Ustekinumab har visat sig förbättra tecken och symtom, fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet, samt bromsa progressionen av perifer leddskada hos vuxna som lider av aktiv PsA.

Säkerheten och effekten av ustekinumab har utvärderats i 927 patienter i två randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier i patienter med aktiv PsA (≥ 5 svullna leder och ≥ 5 ömma leder) oavsett om dessa behandlades med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs) eller sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs). Patienterna i dessa studier hade haft sin PsA diagnos i minst 6 månader. Patienter inkluderades från varje subgrupp av PsA, inklusive polyartikulär artrit utan tecken på reumatiska knutor (39 %), spondylit med perifer artrit (28 %), asymmetrisk perifer artrit (21 %), distalt interfalangealt engagemang (12 %) och artrit mutilans (0,5 %). Fler än 70 % respektive 40 % av patienterna i båda studierna uppvisade entesit respektive daktylit vid baseline. Patienterna randomiserades för behandling med subkutan ustekinumab 45 mg, 90 mg eller placebo vid vecka 0 och 4 och därefter var 12:e vecka (q12w). Uppskattningsvis 50 % av patienterna fortsatte med stabila doser av MTX (≤ 25 mg/vecka).

I PsA studie 1 (PSUMMIT I) och PsA studie 2 (PSUMMIT II) hade 80 % respektive 86 % av patienterna tidigare blivit behandlade med DMARDs. I studie 1 var tidigare behandling med anti-TNF α inte tillåten. I studie 2 hade de flesta av patienterna (58 %, n = 180) tidigare behandlats med ett eller fler anti-TNF α -preparat. Av dessa patienter hade mer än 70 % avbrutit sin anti-TNF α -behandling på grund av bristande effekt eller intolerans vid något tillfälle.

Tecken och symtom

Behandling med ustekinumab resulterade i en signifikant förbättring av mått på sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vid vecka 24. Primär endpoint var andelen patienter som uppnådde en American College of Rheumatology (ACR) 20-svar vid vecka 24. De viktigaste effektresultaten visas i tabell 6 nedan.

Tabell 6 Antal patienter som uppnådde kliniskt svar i Psoriasisartritstudie 1 (PSUMMIT I) och studie 2 (PSUMMIT II) vid vecka 24

	Psoriasisartritstudie 1			Psoriasisartritstudie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Antal randomiserade patienter	206	205	204	104	103	105
ACR 20-svar, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
ACR 50-svar, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
ACR 70-svar, 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-svar, N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
PASI 90-svar, N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a

Kombinerad PASI 75 och ACR 20-svar, 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-svar, 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-svar, 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-svar, 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-svar, 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 ≥ 3 % av BSA täckt av psoriasis vid start

ACR 20, 50 och 70-svar fortsatte att förbättras eller bibehölls till och med vecka 52 (PsA studie 1 och 2) och vecka 100 (PsA studie 1). I PsA studie 1 uppnåddes ACR 20-svar vid vecka 100 av 57 % och 64 % för 45 mg respektive 90 mg. I PsA studie 2 uppnåddes ACR 20-svar vid vecka 52 av 47 % och 48 % för 45 mg respektive 90 mg.

Andelen patienter som uppnådde ett modifierat PsA svarkriterium (PsARC) var också signifikant högre i ustekinumabgruppen än i placebogruppen vid vecka 24. PsARC-svar bibehölls till och med vecka 52 och 100. En högre frekvens av patienter som behandlades med ustekinumab och hade spondylit med perifer artrit vid inkluderingen uppvisade 50 till 70 % förbättringar i BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)-score jämfört med placebo vid vecka 24.

Svaren som observerades i ustekinumabbehandlade grupper vara likvärdiga oavsett om patienterna hade fått en samtidig behandling med MTX eller ej och bibehölls till och med vecka 52 och 100. Patienter som tidigare behandlats med anti-TNF α och som fått ustekinumab uppnådde en högre respons vid vecka 24 än patienter som fått placebo (ACR 20-svar vid vecka 24 för 45 mg och 90 mg var 37 % respektive 34 %, jämfört med 15 % för placebo; p < 0,05), och svaren bibehölls till och med vecka 52.

För patienter med entesit och/eller daktylit vid baseline i PsA studie 1 sågs en signifikant förbättring i entesit- och daktylitscore i ustekinumabgruppen jämfört med placebo vid vecka 24. I PsA studie 2 sågs en signifikant förbättring i entesitscore och en numerisk förbättring (inte statistiskt signifikant) i daktylitscore för ustekinumab 90 mg-gruppen jämfört med placebo vid vecka 24. Förbättring av entesitscore och daktylitscore bibehölls till och med vecka 52 och 100.

Röntgensvar

Strukturell skada i både händer och fötter uttrycktes som förändring av totala van der Heijde-Sharp score (vdH-S score), modifierat för PsA genom tillägg av distala interfalangealleder i handen jämfört med baseline. En fördefinierad integrerad analys som kombinerar data från 927 patienter i både PsA studie 1 och 2 utfördes. Ustekinumab visade en statistiskt signifikant minskning av progressionen av strukturell skada jämfört med placebo mätt som förändring från baseline till vecka 24 i totala modifierade vdH-S score (score medelvärde \pm SD var $0,97 \pm 3,85$ i placebogruppen jämfört med

0,40 ± 2,11 och 0,39 ± 2,40 i gruppen med 45 mg ($p < 0,05$) respektive 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumab). Effekten från PsA studie 1 var starkast bidragande till resultaten. Effekten anses bevisad oavsett samtidig användning av MTX och bibehölls till och med vecka 52 (integrerad analys) och 100 (PsA studie 1).

Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet

Ustekinumabbehandlade patienter hade vid vecka 24 signifikanta förbättringar av fysisk funktion mätt utifrån Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI). Andelen patienter som uppnått kliniskt betydelsefull förbättring, $\geq 0,3$ HAQ-DI poäng jämfört med baseline var signifikant större i ustekinumabgruppen jämfört med placebo. Förbättring i HAQ-DI poäng från baseline bibehölls till och med vecka 52 och 100.

Vid vecka 24 var det en signifikant förbättring i DLQI-score hos ustekinumabgruppen jämfört med placebo vilket bibehölls till och med vecka 52 och 100. I PsA studie 2 sågs en signifikant förbättring i score för FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) i ustekinumabgruppen jämfört med placebo vid vecka 24. Andelen patienter som uppnådde en kliniskt signifikant förbättring i trötthet (4 poäng i FACIT-F) var också signifikant större i ustekinumabgrupperna jämfört med placebo. Förbättring i FACIT score bibehölls till och med vecka 52.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för ustekinumab för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med juvenil idiopatisk artrit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

Ustekinumab har visat sig förbättra tecken och symtom samt hälsorelaterad livskvalitet hos pediatrika patienter 6 år och äldre med plackpsoriasis.

Ungdomar (12–17 år)

Effekten av ustekinumab studerades på 110 pediatrika patienter i åldern 12 till 17 år med måttlig till svår plackpsoriasis i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3 multicenterstudie (CADMUS). Patienterna randomiserades till att få antingen placebo ($n = 37$) eller den rekommenderade dosen av ustekinumab (se avsnitt 4.2; $n = 36$) eller hälften av den rekommenderade dosen av ustekinumab ($n = 37$) med subkutan injektion vecka 0 och 4 följt av dosering var 12:e vecka (q12w). Vid vecka 12 fick patienter behandlade med placebo byta till ustekinumab.

Patienter med PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 och BSA-engagemang på minst 10 %, som var kandidater för systemisk behandling eller ljusterapi, var kvalificerade för studien. Cirka 60 % av patienterna hade tidigare exponerats för konventionell systemisk behandling eller ljusterapi. Cirka 11 % av patienterna hade tidigare exponerats för biologiska läkemedel.

Primärt effektmått var andelen patienter som fick PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) vid vecka 12. Sekundärt effektmått inkluderade PASI 75-svar, PASI 90-svar, förändring från baseline i Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), förändring från baseline i total scale score av PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) vid vecka 12. Vid vecka 12 visade patienter behandlade med ustekinumab signifikant större förbättring av sin psoriasis och hälsorelaterade livskvalitet jämfört med placebo (tabell 7).

Alla patienter följdes för effekt i upp till 52 veckor efter den första administreringen av studieläkemedel. Andelen patienter med PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) och andelen som nådde PASI 75 visade avvikelse mellan gruppen behandlad med ustekinumab och placebo vid det första besöket efter uppstart vid vecka 4, med maximum vid vecka 12. Förbättringar av PGA, PASI, CDLQI och PedsQL kvarstod till och med vecka 52 (tabell 7).

Tabell 7: *Sammanfattning av primära och sekundära effektmått vid vecka 12 och vecka 52*

Pediatrik psoriasisstudie (CADMUS) (Ålder 12–17)

	Vecka 12		Vecka 52
	Placebo	Rekommenderad dos av ustekinumab	Rekommenderad dos av ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomiserade patienter	37	36	35
PGA			
PGA utläkt (0) eller minimal (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
PGA utläkt (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75-svar	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
PASI 90-svar	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
PASI 100-svar	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			
Förändring från baseline i Genomsnitt (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI är ett dermatologiskt instrument för att bedöma effekten av ett hudproblem på hälsorelaterad livskvalitet hos den pediatriiska populationen. CDLQI 0 eller 1 indikerar ingen effekt på barnets livskvalitet.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL Total Scale Score är mått på allmän hälsorelaterad livskvalitet utvecklat för användning på barn och ungdomar. För placebogruppen i vecka 12, N = 36.

^e p = 0,028

Under den placebokontrollerade perioden till och med vecka 12 var effekt för både gruppen som fick den rekommenderade dosen och gruppen som fick halva den rekommenderade dosen generellt jämförbara vid primärt effektmått (69,4 % respektive 67,6 %) även om det fanns bevis på en dosrespons för andra effektkriterier (t.ex. PGA utläkt (0), PASI 90). Efter vecka 12 var effekten generellt högre och mer ihållande i gruppen som fick den rekommenderade dosen jämfört med gruppen som fick halva den rekommenderade dosen, hos vilken en måttlig förlust av effekt observerades oftare i slutet av varje doseringsintervall på 12 veckor. Säkerhetsprofilen för den rekommenderade dosen och hälften av den rekommenderade dosen var jämförbara.

Barn (6–11 år)

Effekten av ustekinumab studerades på 44 pediatriiska patienter i åldern 6 till 11 år med måttlig till svår plackpsoriasis i en öppen, enarmad fas 3 multicenterstudie (CADMUS Jr.). Patienterna behandlades med rekommenderad dos av ustekinumab (se avsnitt 4.2; n = 44) med subkutan injektion vecka 0 och 4, följt av dosering var 12:e vecka (q12w).

Patienter med PASI \geq 12, PGA \geq 3 och BSA-engagemang på minst 10 %, som var kandidater för systemisk behandling eller ljusterapi, var kvalificerade för studien. Cirka 43 % av patienterna hade tidigare exponerats för konventionell systemisk behandling eller ljusterapi. Cirka 5 % av patienterna hade tidigare exponerats för biologiska läkemedel.

Primärt effektmått var andelen patienter som fick PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) vid vecka 12. Sekundära effektmått inkluderade PASI 75-svar, PASI 90-svar och förändring från baseline i Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) vid vecka 12. Vid vecka 12 visade patienter behandlade med ustekinumab kliniskt betydelsefulla förbättringar av sin psoriasis och hälsorelaterade livskvalitet (tabell 8).

Alla patienter följdes för effekt i upp till 52 veckor efter den första administreringen av studieläkemedel. Andelen patienter med PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) vid vecka 12 var 77,3 %. Effekt (definierad som PGA 0 eller 1) observerades så tidigt som vid första besök efter uppstart vid vecka 4, och andelen patienter som uppnådde en PGA-poäng på 0 eller 1 ökade under

vecka 16 och förblev därefter relativt stabil till och med vecka 52. Förbättringar av PGA, PASI och CDLQI kvarstod till och med vecka 52 (tabell 8).

Tabell 8 Sammanfattning av primära och sekundära effektmått vid vecka 12 och vecka 52

Pediatrik psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (Ålder 6–11)		
	Vecka 12	Vecka 52
	Rekommenderad dos av ustekinumab	Rekommenderad dos av ustekinumab
	N (%)	N (%)
Inkluderade patienter	44	41
PGA		
PGA utläkt (0) eller minimal (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA utläkt (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75-svar	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90-svar	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100-svar	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Patienter med CDLQI > 1 vid baseline	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 eller 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: CDLQI är ett dermatologiskt instrument för att bedöma effekten av ett hudproblem på hälsorelaterad livskvalitet hos den pediatrika populationen. CDLQI 0 eller 1 indikerar ingen effekt på barnets livskvalitet.

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 fick 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 avsnitt 4.2 i produktresumén för STELARA 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning), 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 9). 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 9: 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).

Signifikant högre andelar av patienterna bibehöll klinisk remission och kliniskt svar i de ustekinumab-behandlade grupperna jämfört med placebogruppen i vecka 44 (se tabell 10).

Tabell 10: 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 omfattning 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 gav 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 svarat på TNF-terapi och de som inte svarat 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 ulceration, andel slemhinna täckt av ulceration, 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 perorala 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 11). 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 11: 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

^ε 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 12).

Tabell 12: 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) ^e	23% (5/22) ^e
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) ^a	56% (39/70) ^b
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Mukosal läkning [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Bibehållande av klinisk remission fram till vecka 44 ^ε	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 placebogrupperna.

Histologisk och histo-endoskopisk mukosal läkning

Histologisk läkning (definieras som neutrofil infiltration i < 5 % av kryptorna, ingen kryptdestruktion och inga erosioner, ulcerationer eller granulovävnad) 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 placebogrupperna (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 placebogrupperna (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 las 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 placebogrupperna (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 placebogrupperna.

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 placebogrupperna (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 placebogrupperna (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 både ökad clearance av ustekinumab samt minskad effekt av ustekinumab, förutom hos patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit där 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 13 presenteras analyserna för de sekundära effektmåtten fram till och med underhållsvecka 44.

Tabell 13: 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 intervallen 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

Absorption

Mediantiden för att nå maximal serumkoncentration (t_{max}) var 8,5 dagar efter en subkutan engångsadministrering av 90 mg till friska försökspersoner. Medianvärdena för t_{max} för ustekinumab efter en subkutan engångsadministrering av antingen 45 mg eller 90 mg till patienter med psoriasis var jämförbart med de som observerades hos friska personer.

Absolut biotillgänglighet för ustekinumab efter en subkutan engångsadministrering uppskattades till 57,2 % hos patienter med psoriasis.

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 psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit och låg inom intervallet 15 till 32 dagar i alla psoriasis- och psoriasisartritstudierna. En populationsfarmakokinetisk analys visade att skenbar clearance (CL/F) och skenbar distributionsvolym (V/F) var 0,465 l/dag respektive 15,7 l för patienter med psoriasis. CL/F för ustekinumab påverkades inte av kön. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att det fanns en tendens till högre clearance för ustekinumab hos patienter som var positiva för antikroppar mot ustekinumab.

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 eller efter en subkutan engångsadministrering i ett doseringsintervall från ungefär 24 mg till 240 mg till patienter med psoriasis.

Jämförelse mellan engångs- och flergångsdoser

Tidsprofilen för serumkoncentrationen av ustekinumab var i regel förutsägbar efter subkutan engångs- eller flergångsadministrering. Hos patienter med psoriasis nåddes steady-state serumkoncentrationer av ustekinumab vecka 28 efter initiala subkutana doser vecka 0 och 4 och därefter doser var 12:e

vecka. Medianvärdet för dalkoncentrationerna vid steady-state låg mellan 0,21 µg/ml och 0,26 µg/ml (45 mg) och mellan 0,47 µg/ml och 0,49 µg/ml (90 mg). Ingen uppenbar ackumulering av serumkoncentrationen av ustekinumab kunde observeras efter subkutan administrering var 12:e vecka.

Hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit, som fått en intravenös dos på ~6 mg/kg, inleddes i vecka 8 subkutana underhållsdoser på 90 mg ustekinumab som administrerades var 8:e eller var 12:e vecka. Steady-state serumkoncentrationer av ustekinumab nåddes då den andra underhållsdosen inleddes. Hos patienter med Crohns sjukdom låg medianvärdet för dalkoncentrationerna vid steady-state mellan 1,97 µg/ml och 2,24 µg/ml och mellan 0,61 µg/ml och 0,76 µg/ml för 90 mg ustekinumab var 8:e vecka respektive var 12:e vecka. Hos patienter med ulcerös kolit låg medianvärdet för dalkoncentrationerna vid steady-state mellan 2,69 µg/ml och 3,09 µg/ml och mellan 0,92 µg/ml och 1,19 µg/ml för 90 mg ustekinumab var 8:e vecka respektive var 12:e vecka. Dalnivåerna av ustekinumab vid steady-state som uppnåddes med 90 mg ustekinumab var 8:e vecka var förknippade med en större förekomst av klinisk remission jämfört med dalnivåerna vid steady-state efter 90 mg var 12:e vecka.

Viktpåverkan på farmakokinetiken

I en populationsfarmakokinetisk analys av data från patienter med psoriasis, visade sig kroppsvikt vara den mest signifikanta faktorn som påverkade clearance av ustekinumab. Medianvärdet för CL/F hos patienter som vägde > 100 kg var ungefär 55 % högre jämfört med patienter som vägde ≤ 100 kg. Medianvärdet för V/F hos patienter som vägde > 100 kg var ungefär 37 % högre jämfört med patienter som vägde ≤ 100 kg. Medianvärdet för dalkoncentrationen av ustekinumab i serum hos patienter med högre vikt (> 100 kg) i 90 mg-gruppen var jämförbart med värdet hos patienter med lägre vikt (≤ 100 kg) i 45 mg-gruppen. Liknande resultat erhöles från en bekräftande populationsfarmakokinetisk analys av data från patienter med psoriasisartrit.

Justering av doseringsfrekvens

Hos patienter med Crohns sjukdom och ulcerös kolit, baserat på observerade data och farmakokinetiska populationsanalyser, hade randomiserade patienter som slutat svara på behandling lägre koncentrationer av ustekinumab i serum över tid jämfört med patienter som inte slutat svara. Vid Crohns sjukdom förknippades dosjustering från 90 mg var 12:e vecka till 90 mg var 8:e vecka med en ökning av dalkoncentrationerna av ustekinumab i serum och en åtföljande effektökning. Vid ulcerös kolit visade farmakokinetiska populationsmodellbaserade simuleringar att en dosjustering från 90 mg var 12:e vecka till var 8:e vecka kunde förväntas resultera i en 3-faldig ökning av dalkoncentrationerna av ustekinumab i serum vid steady-state. Baserat på kliniska studiedata från patienter med ulcerös kolit fastställdes dessutom ett positivt exponering-svar-förhållande mellan dalkoncentrationer och klinisk remission/mukosal läkning.

Särskilda populationer

Inga farmakokinetiska uppgifter finns tillgängliga för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Inga specifika studier har utförts på äldre patienter.

Farmakokinetiken för ustekinumab var i allmänhet jämförbar mellan asiatiska och icke-asiatiska patienter med psoriasis och ulcerös kolit.

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 ± 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.

Populationsfarmakokinetiska analyser visade inga indikationer på någon effekt av tobak eller alkohol på farmakokinetiken för ustekinumab.

Biotillgängligheten för ustekinumab efter administrering med spruta eller förfylld injektionspenna var jämförbar.

Koncentrationen av ustekinumab i serum hos pediatrika patienter med psoriasis i åldern 6 till 17 år som behandlades med den rekommenderade viktbaserade dosen var i allmänhet jämförbara med den hos den vuxna psoriasispopulationen som behandlades med vuxendos. Koncentrationen av ustekinumab i serum hos pediatrika psoriasispatienter i åldern 12–17 år (CADMUS) som behandlades med halva den rekommenderade viktbaserade dosen var generellt lägre än den hos vuxna.

Serumkoncentrationerna vid steady-state hos pediatrika patienter med Crohns sjukdom som vägde minst 40 kg var jämförbara med dem hos vuxna patienter med Crohns sjukdom.

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).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska uppgifter visade inga särskilda risker för människa (t.ex. organtoxicitet) baserat på studier av upprepad dostoicitet 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

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

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning
2 år

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
3 år

STELARA 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
3 år

Enskilda förfyllda sprutor kan förvaras i rumstemperatur vid högst 30°C under en period på upp till 30 dagar. Den förfyllda sprutan är ljuskänslig och ska förvaras i originalkartongen. Anteckna datumet då den förfyllda sprutan först tas ut ur kylan samt kasseringsdatumet på avsett ställe på ytterkartongen. Kasseringsdatumet får inte överskrida det ursprungliga utgångsdatumet som finns tryckt på kartongen. När en spruta har förvarats i rumstemperatur (vid högst 30°C) ska den inte läggas tillbaka i kylan. Kassera sprutan vid förvaring i rumstemperatur om den inte används inom 30 dagar eller när det ursprungliga utgångsdatumet har passerat, beroende på vilket som inträffar först.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vid behov kan förfyllda sprutor förvaras i rumstemperatur vid upp till 30°C (se avsnitt 6.3).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning

0,5 ml lösning i en 2 ml injektionsflaska (typ 1-glas) förseglad med en belagd butylgummiprop.

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

0,5 ml lösning i en 1 ml-spruta (typ 1-glas) med en fast nål av rostfritt stål och ett nålskydd som innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat). Sprutan är försedd med en nålskyddsanordning.

STELARA 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

1 ml lösning i en 1 ml-spruta (typ 1-glas) med en fast nål av rostfritt stål och ett nålskydd som innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat). Sprutan är försedd med en nålskyddsanordning.

Varje förpackning STELARA innehåller 1 injektionsflaska eller 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen i injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan med STELARA får inte skakas. Lösningen ska inspekteras visuellt beträffande partiklar eller missfärgning före subkutan administrering. Lösningen är klar till lätt opalescent, färglös till svagt gulaktig och kan innehålla några få små genomskinliga eller vita proteinpartiklar. Förekomst av sådana partiklar är inte ovanligt i proteinrika lösningar. Lösningen ska inte användas om den är missfärgad eller grumlig eller om den innehåller främmande partiklar. Före administrering bör STELARA tillåtas nå rumstemperatur (cirka en halvtimme). En detaljerad bruksanvisning finns i bipacksedeln.

STELARA innehåller inte konserveringsmedel och ej använt läkemedel som finns kvar i injektionsflaskan och sprutan ska därför inte användas. STELARA levereras som steril injektionsflaska för engångsbruk eller förfylld spruta för engångsbruk. Sprutan, nålen och injektionsflaskan får aldrig återanvändas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Vid användning av injektionsflaskan för engångsbruk rekommenderas en 1 ml spruta med en

27 gauge, 13 mm nål.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning
EU/1/08/494/001

STELARA 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta
EU/1/08/494/004

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>.