

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

STELARA 130 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

Hvert hetteglass inneholder 130 mg ustekinumab i 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab er et humant IgG1 $\kappa$  monoklonalt antistoff til interleukin (IL)-12/23 fremstilt ved rekombinant DNA-teknologi i en murin myelomcellelinje.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar, fargeløs til lys gul.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

#### Crohns sykdom

STELARA er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF $\alpha$ -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

#### Ulcerøs kolitt

STELARA er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller et biologisk legemiddel eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

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

#### Dosering

##### Crohns sykdom og ulcerøs kolitt

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

Tabell 1 Innledende intravenøs dosering med STELARA

Pasientens kroppsvekt ved doseringstidspunkt	Anbefalt dose <sup>a</sup>	Antall 130 mg STELARA hetteglass
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

<sup>a</sup> Ca. 6 mg/kg

Den første subkutane dosen bør gis i uke 8 etter den intravenøse dosen. For dosering av påfølgende subkutan doseringsregime, se pkt. 4.2 i preparatomtale for STELARA injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtale for ferdigfylt penn.

#### *Eldre (≥ 65 år)*

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

#### *Nedsatt lever- og nyrefunksjon*

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

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av STELARA til behandling av Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

STELARA 130 mg er kun til intravenøs bruk. Det skal administreres over minst 1 time. For instruksjoner om fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv og klinisk viktig infeksjon (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Infeksjoner

Ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for infeksjoner og reaktivere latente infeksjoner. Alvorlige bakterielle-, sopp- og virusinfeksjoner er observert hos pasienter som får STELARA i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8).

Opportunistiske infeksjoner, inkludert reaktivering av tuberkulose, andre opportunistiske bakterieinfeksjoner (inkludert atypisk mykobakterieinfeksjon, listeriameningitt, legionellapneumoni og nokardiose), opportunistiske soppinfeksjoner, opportunistiske virusinfeksjoner (inkludert encefalitt forårsaket av herpes simplex 2) og parasittinfeksjoner (inkludert okulær toksoplasmose), har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab.

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

Før igangsetting av behandling med STELARA bør det vurderes om pasientene har tuberkulose. STELARA må ikke gis til pasienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling av latent

tuberkulose bør igangsettes før administrering av STELARA. Anti-tuberkulosebehandling bør også vurderes hos pasienter som tidligere har hatt latent eller aktiv tuberkulose der det ikke kan bekreftes tilfredsstillende behandlingsutfall. Pasienter som får STELARA bør følges nøye opp med hensyn til symptomer eller kroppslige funn på aktiv tuberkulose under og etter behandling.

Pasienter bør rådes til å søke medisinsk hjelp dersom symptomer eller kroppslige funn indikerer tilstedeværelse av en infeksjon. Hvis pasienten utvikler en alvorlig infeksjon bør han/hun følges opp nøye og STELARA bør ikke tas før infeksjonen er kurert.

#### Maligniteter

Immunsuppressive midler som ustekinumab har potensiale til å øke risikoen for malignitet. Noen pasienter som fikk STELARA i kliniske studier og i en observasjonsstudie etter markedsføring hos pasienter med psoriasis utviklet kutan og nonkutan malignitet (se pkt. 4.8). Risikoen for malignitet kan være høyere hos psoriasispasienter som har blitt behandlet med andre biologiske legemidler tidligere i sykdomsforløpet.

Ingen studier har inkludert pasienter som tidligere har hatt malign sykdom, eller som fortsetter behandling med STELARA etter at de har utviklet malignitet. Forsiktighet bør derfor utvises ved bruk av STELARA hos disse pasientene.

Alle pasienter, spesielt de over 60 år, pasienter med en anamnese med langvarig immunsuppressiv behandling eller de med en anamnese med PUVA-behandling, bør overvåkes for ikke-melanom hudkreft (se pkt. 4.8).

#### Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner

##### *Systemiske*

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert etter markedsføring, i enkelte tilfeller flere dager etter behandling. Anafylaksi og angioødem har forekommet. Hvis det oppstår en anafylaktisk eller annen alvorlig overfølsomhetsreaksjon må adekvat behandling igangsettes, og administrasjon av STELARA må seponeres umiddelbart (se pkt. 4.8).

##### *Infusjonsrelaterte reaksjoner*

Infusjonsrelaterte reaksjoner ble observert i kliniske studier (se pkt. 4.8). Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner på infusjonen, har blitt rapportert etter markedsføring. Dersom en alvorlig eller livstruende reaksjon observeres, skal nødvendig behandling igangsettes og ustekinumab seponeres.

##### *Respiratoriske*

Tilfeller av allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni og ikke-infeksiøs organiserende pneumoni har blitt rapportert ved bruk av ustekinumab etter markedsføring. Kliniske funn omfattet hoste, dyspné og interstitielle infiltrater etter én til tre doser. Alvorlige utfall har omfattet respirasjonssvikt og langvarig sykehusopphold. Bedring har vært rapportert etter seponering av ustekinumab, og også i noen tilfeller etter bruk av kortikosteroider. Hvis infeksjon har blitt utelukket og diagnosen er bekreftet, skal ustekinumab seponeres og nødvendig behandling iverksettes (se pkt. 4.8).

#### Kardiovaskulære hendelser

Kardiovaskulære hendelser, inkludert myokardinfarkt og hjerneslag, har blitt observert hos pasienter med psoriasis eksponert for STELARA i en observasjonsstudie etter markedsføring. Risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom bør vurderes regelmessig under behandling med STELARA.

#### Vaksinasjoner

Vaksiner med levende virus eller bakterier (som Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) skal ikke gis samtidig med STELARA. Det er ikke gjort studier av pasienter som nylig har fått levende virus eller levende bakteriell vaksine. Det er ikke tilgjengelige data for overføring av sekundærinfeksjon fra levende vaksiner hos pasienter som får STELARA. Før vaksiner med levende virus eller bakterier bør behandling med STELARA seponeres i minst 15 uker etter siste dose og ikke gjenopptas før tidligst to uker etter vaksinasjonen. Forskrivere bør konsultere preparatomtalen for den spesifikke

vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning om samtidig bruk av immunsuppressive midler etter vaksining.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før seks måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.5 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

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

Langtidsbehandling med STELARA undertrykker ikke humoral immunrespons på pneumokokkpolysakkarid- eller tetanusvaksiner (se pkt. 5.1).

#### Samtidig behandling med immunsuppressive midler

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for STELARA gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av STELARA. I studier av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av STELARA. Forsiktighet bør utvises når samtidig bruk av STELARA og andre immunsuppressive midler vurderes, eller ved overgang fra andre immunsuppressive biologiske legemidler (se pkt. 4.5).

#### Immunterapi

STELARA har ikke blitt vurdert hos pasienter som har gjennomgått spesifikk immunterapi. Det er ikke kjent om STELARA kan påvirke spesifikk immunterapi.

#### Alvorlige hudlidelser

Eksfoliativ dermatitt har blitt rapportert etter behandling med ustekinumab hos pasienter med psoriasis (se pkt. 4.8). Pasienter med plakkpsoriasis kan utvikle erythroderm psoriasis, med symptomer som ikke kan skilles klinisk fra eksfoliativ dermatitt, som del av det naturlige sykdomsforløpet. Som del av oppfølgingen av pasientens psoriasis bør leger være oppmerksomme på symptomer på erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitt. Dersom slike symptomer oppstår, bør egnet behandling innledes. STELARA skal seponeres ved mistanke om en legemiddelreaksjon.

#### Lupusrelaterte tilstander

Tilfeller av lupusrelaterte tilstander har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ustekinumab, inkludert kutan lupus erythematosus og lupuslignende syndrom. Dersom lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte hudområder, eller hvis ledsaget av artralgi, skal pasienten oppsøke legehjelp umiddelbart. Dersom diagnosen lupusrelatert tilstand bekreftes, skal ustekinumab seponeres og egnet behandling innledes.

#### Spesielle populasjoner

##### Eldre ( $\geq 65$ år)

Det ble ikke sett ulikheter i effekt eller sikkerhet hos pasienter eldre enn 65 år som fikk STELARA sammenlignet med yngre pasienter i kliniske studier ved godkjente indikasjoner, men antallet pasienter som er 65 år eller eldre, er imidlertid ikke tilstrekkelig til å fastslå om de reagerer annerledes enn yngre pasienter. Da det er en generell høyere forekomst av infeksjoner i den eldre populasjonen, skal det utvises forsiktighet ved behandling av eldre.

#### Natriuminnhold

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

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Levende vaksiner skal ikke gis samtidig med STELARA.

Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før seks måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.6). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

Interaksjonsstudier har ikke blitt utført hos mennesker. I de farmakokinetiske populasjonsanalysene i fase 3-studiene ble det undersøkt hvordan ustekinumabs farmakokinetikk ble påvirket av de legemidlene som brukes hyppigst av psoriasispatienter (inkludert paracetamol, ibuprofen, acetylsalisylsyre, metformin, atorvastatin, levotyrosin). Det var ingen indikasjoner på interaksjon med disse legemidlene. Forutsetningen for denne analysen var at minst 100 pasienter (> 5 % av den undersøkte populasjonen) ble behandlet med de andre legemidlene i minst 90 % av studieperioden. Ustekinumabs farmakokinetikk ble ikke påvirket av samtidig bruk med MTX, NSAID-er, 6-mercaptapurin, azatioprin og orale kortikosteroider hos pasienter med psoriasisartritt, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt, eller tidligere eksponering for anti-TNF $\alpha$ -midler hos pasienter med psoriasisartritt eller Crohns sykdom eller tidligere eksponering for biologiske legemidler (dvs. anti-TNF $\alpha$ -midler og/eller vedolizumab) hos pasienter med ulcerøs kolitt.

Resultatene fra en *in vitro*-studie indikerer ikke behov for dosejustering hos pasienter som samtidig får CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

I psoriasisstudier er sikkerhet og effekt ikke undersøkt for STELARA gitt i kombinasjon med immunsuppressive midler, inkludert biologiske legemidler eller fototerapi. I psoriasisartrittstudier så ikke samtidig bruk av MTX ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av STELARA. I studier av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt så ikke samtidig bruk av immunsuppressive midler eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerheten eller effekten av STELARA (se pkt. 4.4).

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal bruke sikre prevensjonsmetoder under behandlingen og i minst 15 uker etter avsluttet behandling.

### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data fra bruk av ustekinumab på gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelig effekter på gravide, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak anbefales det å unngå bruk av STELARA under graviditet.

Ustekinumab passerer placenta og har blitt påvist i serum hos spedbarn født av kvinnelige pasienter behandlet med ustekinumab under graviditet. Den kliniske betydningen av dette er ukjent, men risikoen for infeksjoner hos spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab kan være økt etter fødsel. Administrering av levende vaksiner (som BCG-vaksine) til spedbarn eksponert *in utero* for ustekinumab er ikke anbefalt før seks måneder etter fødsel eller før spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart (se pkt. 4.4 og 4.5). Dersom det innebærer en klar klinisk fordel for det enkelte spedbarn, kan administrering av en levende vaksine vurderes på et tidligere tidspunkt, dersom spedbarnets serumnivå av ustekinumab ikke er detekterbart.

### Amming

Begrensede data fra publisert litteratur indikerer at ustekinumab blir utskilt i morsmelk hos mennesker i svært små mengder. Det er ikke kjent om ustekinumab absorberes systemisk etter inntak. På grunn av mulig risiko for bivirkninger av ustekinumab hos ammende småbarn, må det tas en beslutning om amming skal opphøre under behandlingen og i opptil 15 uker etter behandlingen eller avslutte

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

#### Fertilitet

Effekten av ustekinumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.**

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

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene (> 5 %) i kontrollerte perioder av de kliniske studiene av voksen psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt med ustekinumab var nasofaryngitt og hodepine. De fleste ble ansett som milde og gjorde det ikke nødvendig å seponere studiebehandlingen. De mest alvorlige bivirkningene som ble rapportert for STELARA er overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi (se pkt. 4.4). Generell sikkerhetsprofil var tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

##### Tabell over bivirkninger

Sikkerhetsdata beskrevet under gjenspeiler eksponering hos voksne for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier av 6 709 pasienter (4 135 med psoriasis og/eller psoriasisartritt, 1 749 med Crohns sykdom og 825 pasienter med ulcerøs kolitt). Dette inkluderer eksponering for STELARA i de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene i de kliniske studiene i minst 6 måneder eller 1 år (henholdsvis 4 577 og 3 253 pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og eksponering i minst 4 eller 5 år (henholdsvis 1 482 og 838 pasienter med psoriasis).

Tabell 2 presenterer en liste over bivirkningene fra de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt hos voksne, samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter organklasser og etter frekvens ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2 Liste over bivirkninger

<b>Organklasser</b>	<b>Frekvens: Bivirkning</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige: Infeksjon i øvre luftveier, nasofaryngitt, sinusitt Mindre vanlige: Cellulitt, dentale infeksjoner, herpes zoster, infeksjon i nedre lufveier, virusinfeksjon i øvre luftveier, vulvovaginal soppinfeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige: Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert utslett, urtikaria) Sjeldne: Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi, angioødem)
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige: Depresjon
Nevrologiske sykdommer	Vanlige: Svimmelhet, hodepine Mindre vanlige: Facialispese

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige: Orofaryngeale smerter Mindre vanlige: Tett nese Sjeldne: Allergisk alveolitt, eosinofil pneumoni Svært sjeldne: Organiserende pneumoni*
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige: Diaré, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige: Pruritus Mindre vanlige: Pustuløs psoriasis, hudavskalling, akne Sjeldne: Eksfoliativ dermatitt, hypersensitivitetsvaskulitt Svært sjeldne: Bulløs pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige: Ryggsmerter, myalgi, artralgi Svært sjeldne: Lupuslignende syndrom
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige: Trøtthet (fatigue), erytem på injeksjonsstedet, smerter på injeksjonsstedet Mindre vanlige: Reaksjoner på injeksjonsstedet (inkludert blødning, hematom, indurasjon, hevelse og pruritus), asteni

\* Se pkt. 4.4, Systemiske og respiratoriske overfølsomhetsreaksjoner.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Infeksjoner

Frekvensen av infeksjoner og alvorlige infeksjoner var tilsvarende for ustekinumab- og placebogruppene i de placebokontrollerte studiene av pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt. I de placebokontrollerte periodene av disse kliniske studiene var infeksjonsraten 1,36 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen og 1,34 for placebogruppen. Forekomsten av alvorlige infeksjoner var 0,03 per pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (30 alvorlige infeksjoner i 930 pasientår med oppfølging) og 0,03 for placebogruppen (15 alvorlige infeksjoner i 434 pasientår med oppfølging) (se pkt. 4.4).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 11 581 pasientår med eksponering hos 6 709 pasienter, var gjennomsnittlig oppfølging 1,0 år, 1,1 år for studier av psoriasissykdom, 0,6 år for studier av Crohns sykdom og 1,0 år for studier av ulcerøs kolitt. Infeksjonsraten var 0,91 per pasientår og raten for alvorlige infeksjoner var 0,02 per pasientår (199 alvorlige infeksjoner i løpet av 11 581 pasientår med oppfølging) for oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab. De alvorlige infeksjonene rapportert inkluderte pneumoni, analabscess, cellulitt, divertikulitt, gastroenteritt og virusinfeksjoner.

Pasienter med latent tuberkulose som samtidig ble behandlet med isoniazid utviklet ikke tuberkulose i de kliniske studiene.

#### Maligniteter

I den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt var insidensen av maligniteter, bortsett fra ikke-melanom hudkreft, 0,11 per 100 pasientår med oppfølging av pasienter behandlet med ustekinumab (1 pasient i 929 pasientår med oppfølging) og 0,23 for pasienter behandlet med placebo (1 pasient i 434 pasientår med oppfølging). Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,43 per 100 pasientår med oppfølging for ustekinumabgruppen (4 pasienter i 929 pasientår med oppfølging) og 0,46 for placebogruppen (2 pasienter i 433 pasientår med oppfølging).

I de kontrollerte og ikke-kontrollerte periodene av de kliniske studiene av psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt, som representerte 11 561 pasientår med eksponering hos 6 709 pasienter, var gjennomsnittlig oppfølging 1,0 år, 1,1 år for studier av psoriasissykdom, 0,6 år for

studier av Crohns sykdom og 1,0 år for studier av ulcerøs kolitt. Det ble rapportert maligniteter, med unntak av ikke-melanom hudkreft, hos 62 pasienter i 11 561 pasientår med oppfølging (insidensen var 0,54 per 100 pasientår med oppfølging av ustekinumabgruppen). Malignitetsinsidensen rapportert hos ustekinumabgruppen var sammenlignbar med insidensen forventet i normalpopulasjonen (standardisert insidensratio = 0,93 [95 % konfidensintervall: 0,71; 1,20], justert for alder, kjønn og rase). De hyppigst observerte malignitetene, med unntak av ikke-melanom hudkreft, var prostatakreft, kolorektalkreft, melanom og brystkreft. Insidensen av ikke-melanom hudkreft var 0,49 per 100 pasientår med oppfølging i ustekinumabgruppen (56 pasienter i 11 545 pasientår med oppfølging). Forholdet mellom pasienter med basal kontra skvamøs cellehudkreft (3:1) er sammenlignbart med forholdet forventet i den generelle populasjonen (se pkt. 4.4).

#### Overfølsomhets- og infusjonsreaksjoner

I intravenøse induksjonsstudier ved Crohns sykdom og ulcerøs kolitt ble ingen tilfeller av anafylaksi eller andre alvorlige infusjonsreaksjoner rapportert etter den intravenøse enkeltdosen. I disse studiene rapporterte 2,2 % av 785 pasienter som fikk placebo og 1,9 % av 790 pasienter behandlet med den anbefalte dosen av ustekinumab bivirkninger under eller innen en time etter infusjonen. Alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert anafylaktiske reaksjoner på infusjonen, har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.4).

#### Pediatriisk populasjon

##### *Pediatriiske pasienter fra 6 års alder med plakkpsoriasis*

Sikkerhet av ustekinumab har blitt undersøkt i to fase 3-studier av pediatriiske pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Den første studien var med 110 pasienter i alderen 12 til 17 år som ble behandlet i opptil 60 uker, og den andre studien var med 44 pasienter i alderen 6 til 11 år som ble behandlet i opptil 56 uker. Generelt var de rapporterte bivirkningene i disse to studiene med sikkerhetsdata opptil 1 år tilsvarende de sett i tidligere studier hos voksne med plakkpsoriasis.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Enkeltdoser opptil 6 mg/kg ble gitt intravenøst i de kliniske studiene uten at det oppsto dosebegrensende toksisitet. Ved overdosering anbefales det at pasienten følges opp for symptomer eller kliniske funn av bivirkninger og at relevant symptomatisk behandling igangsettes umiddelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

Ustekinumab er et humant IgG1 $\kappa$  monoklonalt antistoff som binder seg med spesifisitet til det delte p40-proteinets subenhet av humant cytokin interleukin (IL)-12 og IL-23. Ustekinumab hemmer bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 ved å forhindre p40 fra å binde seg til IL-12R $\beta$ 1-reseptorproteinene som er uttrykt på overflaten av immunceller. Ustekinumab kan ikke binde seg til IL-12 eller IL-23 som allerede er bundet til IL-12R $\beta$ 1-reseptorer på celleoverflaten. Dermed er det ikke sannsynlig at ustekinumab bidrar til komplement- eller antistoffmediert cytotoxiskitet for celler med IL-12- og/eller IL-23-reseptorer. IL-12 og IL-23 er heterodimere cytokiner utskilt av aktiverte antigenpresenterende celler som makrofager og dendrittceller, og begge cytokinene deltar i immunfunksjoner. IL-12 stimulerer naturlige dreperceller (NK) og driver differensieringen av CD4<sup>+</sup>T-celler mot T-hjelper 1-fenotypen (Th1), IL-23 induserer T-hjelper 17-banen (Th17). Unormal

regulering av IL-12 og IL-23 har imidlertid blitt assosiert med immunmedierte sykdommer som psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt.

Ved å binde den delte p40-subenheten til IL-12 og IL-23 kan ustekinumab anvende sin kliniske effekt for psoriasis, psoriasisartritt, Crohns sykdom og ulcerøs kolitt gjennom avbrytelse av Th1- og Th17-cytokine baner som er sentrale for patologien til disse sykdommene.

Hos pasienter med Crohns sykdom medførte behandling med ustekinumab en reduksjon i inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, i induksjonsfasen, som vedvarte gjennom vedlikeholdsfasen. CRP ble målt i studieførlengelsen, og reduksjoner observert i vedlikeholdsfasen vedvarte generelt til uke 252.

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

### Immunisering

Ved langtidsførlengelsen av psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2), fikk voksne pasienter behandlet med STELARA i minst 3,5 år tilsvarende antistoffrespons på både pneumokokkpolysakkarid- og tetanusvaksiner som en ikke-systemisk behandlet psoriasis kontrollgruppe. Tilsvarende andeler av de voksne pasientene utviklet beskyttende nivåer av antipneumokokk- og antitetanusantistoffer, og antistofftitre var tilsvarende hos STELARA-behandlede som hos kontrollpasienter.

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### Crohns sykdom

Sikkerhet og effekt av ustekinumab ble undersøkt i tre randomiserte dobbeltblinde placebokontrollerte, multisenterstudier av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på  $\geq 220$  og  $\leq 450$ ). Det kliniske utviklingsprogrammet besto av to 8 ukersstudier med intravenøs induksjon (UNITI-1 og UNITI-2) etterfulgt av en 44 ukers subkutan randomisert seponerings vedlikeholdsstudie (IM-UNITI), som representerte 52 ukers behandling.

Induksjonsstudiene inkluderte 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pasienter. Det primære endepunktet for de to induksjonsstudiene var andel forsøkspersoner med klinisk respons (definert som en reduksjon i CDAI-skår på  $\geq 100$  poeng) i uke 6. Effektdata ble innhentet og analysert til og med uke 8 for begge studier. Samtidige doser av orale kortikosteroider, immunmodulerende midler, aminosalisylater og antibiotika var tillatt, og 75 % av pasientene fortsatte å få minst ett av disse legemidlene. I begge studier ble pasienter randomisert til å få en intravenøs enkeltdose av den anbefalte vektbaserte dosen på ca. 6 mg/kg (se tabell 1 pkt. 4.2), en fast dose på 130 mg ustekinumab eller placebo i uke 0.

Pasienter i UNITI-1 hadde ikke hatt effekt av eller ikke tålt tidligere anti-TNF $\alpha$ -behandling. Omtrent 48 % av pasientene hadde ikke hatt effekt av 1 tidligere anti-TNF $\alpha$ -behandling og 52 % hadde ikke hatt effekt av 2 eller 3 tidligere anti-TNF $\alpha$ -behandlinger. I denne studien hadde 29,1 % av pasientene en utilstrekkelig innledende respons (primære ikke-respondere), 69,4 % responderte, men mistet respons (sekundære ikke-respondere) og 36,4 % tålte ikke anti-TNF $\alpha$ -behandlinger.

Pasienter i UNITI-2 hadde ikke hatt effekt av minst én konvensjonell behandling, inkludert kortikosteroider eller immunmodulerende midler, og var enten anti-TNF $\alpha$ -naive (68,6 %) eller hadde tidligere fått, men ikke hatt effekt av anti-TNF $\alpha$ -behandling (31,4 %).

I både UNITI-1 og UNITI-2 hadde en signifikant større andel pasienter klinisk respons og remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo (tabell 3). Klinisk respons og remisjon var signifikant så tidlig som i uke 3 hos ustekinumab-behandlede pasienter og bedringen fortsatte til uke 8. I disse induksjonsstudiene var effekten større og vedvarte bedre i gruppen med vektbasert dose sammenlignet med 130 mg dosegruppe, og vektbasert dosering er derfor den anbefalte intravenøse induksjonsdosen.

Tabell 3: Induksjon av klinisk respons og remisjon i UNITI-1 og UNITI 2

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

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

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

\* Ikke effekt av anti-TNF $\alpha$

\*\* Ikke effekt av konvensjonell behandling

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

Vedlikeholdsstudien (IM-UNITI) evaluerte 388 pasienter som oppnådde 100 poengs klinisk respons i uke 8 av induksjon med ustekinumab i studie UNITI-1 og UNITI-2. Pasienter ble randomisert til å få et subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab hver 8. uke, 90 mg ustekinumab hver 12. uke eller placebo i 44 uker (for anbefalt vedlikeholdsdosering, se pkt. 4.2 i preparatomtale for STELARA injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtale for ferdigfylt penn).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon og respons i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 4).

Tabell 4: Opprettholdt klinisk respons og remisjon i IM-UNITI (uke 44; 52 uker fra oppstart med induksjonsdosen)

	Placebo*	90 mg ustekinumab hver 8. uke	90 mg ustekinumab hver 12. uke
	N = 131 <sup>†</sup>	N = 128 <sup>†</sup>	N = 129 <sup>†</sup>
Klinisk remisjon	36 %	53 % <sup>a</sup>	49 % <sup>b</sup>
Klinisk respons	44 %	59 % <sup>b</sup>	58 % <sup>b</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remisjon	30 %	47 % <sup>a</sup>	43 % <sup>c</sup>
Klinisk remisjon hos pasienter:			
i remisjon ved start av vedlikeholds- behandling	46 % (36/79)	67 % (52/78) <sup>a</sup>	56 % (44/78)
som kom inn fra studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44 % (31/70)	63 % (45/72) <sup>c</sup>	57 % (41/72)
som var anti-TNF $\alpha$ -naive	49 % (25/51)	65 % (34/52) <sup>c</sup>	57 % (30/53)
som kom inn fra studie CRD3001 <sup>§</sup>	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

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

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

<sup>†</sup> Pasienter som hadde 100 poengs klinisk respons på ustekinumab ved start av vedlikeholdsbehandling

<sup>‡</sup> Pasienter som hadde hatt effekt av anti-TNF $\alpha$ -behandling men ikke av konvensjonell behandling

<sup>§</sup> Pasienter som var anti-TNF $\alpha$ -refraktære/intolerante

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominelt signifikant (p < 0,05)

I IM-UNITI var det 29 av 129 pasienter som ikke opprettholdt respons på ustekinumab når de ble behandlet hver 12. uke og hadde anledning til dosejustering slik at de fikk ustekinumab hver 8. uke. Tap av respons ble definert som CDAI-skår  $\geq 220$  poeng og  $\geq 100$  poengs økning fra CDAI-skår ved baseline. Blant disse pasientene ble klinisk remisjon oppnådd hos 41,4 % av pasientene 16 uker etter dosejustering.

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

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

I IM-UNITI kunne pasienter som fullførte studiens 44 uker fortsette med behandling i en studieforlengelse. Hos de 567 pasientene som ble inkludert på og behandlet med ustekinumab i studieforlengelsen ble klinisk remisjon og respons generelt opprettholdt til uke 252 både hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av TNF-behandling og de som ikke hadde hatt effekt av konvensjonell behandling.

Ingen nye sikkerhetsfunn ble påvist i denne studieforlengelsen ved opptil 5 års behandling hos pasienter med Crohns sykdom.

#### *Endoskopi*

Endoskopisk utseende av mukosa ble evaluert hos 252 pasienter med forhåndsdefinert baseline endoskopisk sykdomsaktivitet i en substudie. Det primære endepunktet var endring fra baseline i SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), en sammensatt skår på tvers av 5 ileo-kolonsegmenter for nærvær/størrelse av sår, andel av mukosaoverflate dekket av sår, andel av mukosaoverflate rammet av andre lesjoner og nærvær/type av forsnevring/strikturer. I uke 8, etter en enkel intravenøs induksjonsdose, var endringen i SES-CD-skår større i ustekinumabgruppen ( $n = 155$ , gjennomsnittlig endring = -2,8) enn i placebogruppen ( $n = 97$ , gjennomsnittlig endring = -0,7,  $p = 0,012$ ).

#### *Fistelrespons*

I en undergruppe av pasienter med drenerende fistler ved baseline (8,8 %;  $n = 26$ ), oppnådde 12/15 (80 %) av de ustekinumab-behandlede pasientene en fistelrespons i løpet av 44 uker (definert som  $\geq 50$  % reduksjon fra baseline i induksjonsstudien i antall drenerende fistler) sammenlignet med 5/11 (45,5 %) eksponert for placebo.

#### *Helserelatert livskvalitet*

Helserelatert livskvalitet ble vurdert ved IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) og SF-36-spørreskjema. I uke 8 hadde pasienter som fikk ustekinumab statistisk signifikant større og klinisk relevant forbedring i IBDQ-totalskår og SF-36 samlet skår for mental komponent i både UNITI-1 og UNITI-2 samt SF-36 samlet skår for fysisk komponent i UNITI-2, sammenlignet med placebo. Disse forbedringene ble generelt bedre opprettholdt hos ustekinumab-behandlede pasienter i IM-UNITI-studien til uke 44 sammenlignet med placebo. Forbedring i helserelatert livskvalitet ble generelt opprettholdt i studieforlengelsen til uke 252.

## Ulcerøs kolitt

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

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

UNIFI-I inkluderte 961 pasienter. Det primære endepunktet for induksjonsstudien var andel forsøkspersoner i klinisk remisjon i uke 8. Pasienter ble randomisert til å få en intravenøs enkelt dose av enten den anbefalte vektbaserte dosen på ca. 6 mg/kg (se tabell 1 pkt. 4.2), en fast dose på 130 mg ustekinumab eller placebo i uke 0.

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

I UNIFI-I hadde en signifikant større andel pasienter klinisk remisjon i gruppen behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebo i uke 8 (tabell 5). Så tidlig som i uke 2, det første planlagte studiebesøket, og ved hvert påfølgende besøk, hadde en større andel pasienter behandlet med ustekinumab ingen rektalblødning eller oppnådd normal avføringsfrekvens sammenlignet med placebopasienter. Signifikante forskjeller i partiell Mayo-skår og symptomatisk remisjon ble observert mellom ustekinumab og placebo så tidlig som i uke 2.

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

Tabell 5: Sammenheng av viktigste effektresultater i UNIFI-I (uke 8)

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

Hos pasienter som hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi, men ikke av konvensjonell behandling	21 % (33/158)	33 % (52/156) <sup>c</sup>
Hos pasienter som ikke hadde hatt effekt av biologisk legemiddelterapi	7 % (11/161)	21 % (35/166) <sup>b</sup>
Symptomatisk remisjon <sup>‡</sup>	23 %	45 % <sup>b</sup>
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling <sup>‡</sup>	8 %	21 % <sup>b</sup>

<sup>£</sup> Infusjonsdose av ustekinumab ved bruk av vektbasert doseringsregime spesifisert i *Tabell 1*.

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

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

¥ En TNF $\alpha$ -antagonist og/eller vedolizumab.

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

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

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup> Nominelt signifikant ( $p < 0,001$ )

<sup>c</sup> Nominelt signifikant ( $p < 0,05$ )

UNIFI-M evaluerte 523 pasienter som oppnådde klinisk respons med en intravenøs enkeltdose av ustekinumab i UNIFI-I. Pasienter ble randomisert til å få et subkutant vedlikeholdsregime med 90 mg ustekinumab hver 8. uke, 90 mg ustekinumab hver 12. uke eller placebo i 44 uker (for anbefalt vedlikeholdsdosering, se pkt. 4.2 i preparatomtale for STELARA injeksjonsvæske, oppløsning (hetteglass) og injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte eller preparatomtale for ferdigfylt penn).

Signifikant høyere andel pasienter hadde opprettholdt klinisk remisjon i gruppene behandlet med ustekinumab sammenlignet med placebogruppen i uke 44 (se tabell 6).

Tabell 6: Sammenheng av viktigste effektresultater i UNIFI-M (uke 44; 52 uker etter oppstart med induksjonsdosen)

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

Kortikosteroidfri klinisk remisjon <sup>e</sup>	23 %	42 % <sup>a</sup>	38 % <sup>b</sup>
Vedvarende remisjon <sup>l</sup>	35 %	57 % <sup>c</sup>	48 % <sup>d</sup>
Symptomatisk remisjon <sup>‡</sup>	45 %	68 % <sup>c</sup>	62 % <sup>d</sup>
Kombinert symptomatisk remisjon og mukosatilheling <sup>‡</sup>	28 %	48 % <sup>c</sup>	41 % <sup>d</sup>

\* Etter respons på intravenøs ustekinumab.

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

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

¥ En TNF $\alpha$ -antagonist og/eller vedolizumab.

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

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

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

l Vedvarende remisjon er definert som partiell Mayo-remisjon  $\geq 80$  % ved alle besøk før uke 44 og partiell Mayo-remisjon ved siste besøk (uke 44).

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

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup> Nominelt signifikant ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup> Nominelt signifikant ( $p < 0,05$ )

<sup>e</sup> Ikke statistisk signifikant

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

#### *Uke 16-responsere på induksjon med ustekinumab*

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

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

#### *Studieforlengelse*

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

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

### *Endoskopisk normalisering*

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

### *Histologisk og histoendoskopisk mukosatilheling*

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

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

### *Helserelatert livskvalitet*

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

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

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

### *Sykehusopphold og kirurgi relatert til ulcerøs kolitt*

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

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

### Immunogenisitet

Antistoffer mot ustekinumab kan utvikles under ustekinumab-behandling og de fleste er nøytraliserende. Dannelsen av antistoffer mot ustekinumab er assosiert med økt clearance av ustekinumab hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt. Det ble ikke observert noen

reduisert effekt. Det er ikke noen åpenbar sammenheng mellom nærvær av antistoffer mot ustekinumab og forekomst av reaksjoner på injeksjonsstedet.

#### Pediatrik populasjon

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

### **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Etter den anbefalte intravenøse induksjonsdosen var median maksimal serumkonsentrasjon av ustekinumab, observert 1 time etter infusjon, 126,1 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom og 127,0 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt.

#### Distribusjon

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

#### Biotransformasjon

Nøyaktig metabolismevei er ikke kjent for ustekinumab.

#### Eliminasjon

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

#### Linearitet

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

#### Spesielle populasjoner

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

Hos pasienter med Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt ble variasjon i ustekinumabs clearance påvirket av kroppsvekt, serumalbuminnivå, kjønn og status for antistoffer mot ustekinumab, mens kroppsvekt var viktigste kovariat som påvirket distribusjonsvolumet. Ved Crohns sykdom ble clearance også påvirket av C-reaktivt protein, status for TNF-antagonistsvikt og rase (asiatisk kontra ikke-asiatisk). Betydningen av disse kovariatene var innenfor  $\pm 20\%$  av de vanlige eller referanseverdiene for de respektive farmakokinetikkparametrene, så dosejustering er ikke nødvendig for disse kovariatene. Samtidig bruk av immunmodulerende midler hadde ikke noen signifikant påvirkning på ustekinumabs omsetning.

#### Regulering av CYP450-enzym

Effekter av IL-12 og IL-23 på regulering av CYP450-enzym ble undersøkt i en *in vitro*-studie med humane hepatocytter, som viste at IL-12 og/eller IL-23 i nivåer på 10 ng/ml ikke påvirket human CYP450-enzymaktivitet (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4, se pkt. 4.5).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare (f.eks. organotoksisitet) for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, utviklings- og reproduksjonstoksisitet, inkludert sikkerhetsfarmakologisk vurdering. Ingen fødselsdefekter eller utviklingstoksikologi ble observert i studier av utviklings- og reproduksjonstoksisitet i cynomolgusaper, og det var ingen tegn til påvirkning av fertilitetsindeks hos hanner. Ingen bivirkninger ble observert på fertilitetsindeks hos hunner ved bruk av analogt antistoff IL-12/23 i mus.

Dosenivåer i dyrestudier var ca. 45 ganger høyere enn den høyeste ekvivalente dosen tiltenkt psoriasis-pasienter, og resulterte i maksimale serumkonsentrasjoner i aper som var mer enn 100 ganger de observert hos mennesker.

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

EDTA-dinatriumsaltdihydrat  
L-histidin  
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat  
L-metionin  
Polysorbat 80  
Sukrose  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. STELARA skal kun fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. STELARA skal ikke administreres i samme intravenøse slange samtidig med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

3 år.  
Skal ikke fryses.

Kjemisk og fysikalsk bruksstabilitet er vist i 8 timer ved 15–25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør preparatet brukes umiddelbart, hvis ikke fortynningsmetoden utelukker risiko for mikrobiell kontaminering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

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

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

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

26 ml oppløsning i hetteglass type I-glass 30 ml lukket med en overflatebehandlet gummipropp av butyl. STELARA er tilgjengelig i pakninger med ett hetteglass.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Oppløsningen i STELARA-hetteglasset bør ikke ristes. Oppløsningen bør undersøkes visuelt med tanke på partikler eller misfarging før den injiseres. Oppløsningen er klar, fargeløs til lys gul. Legemidlet bør ikke brukes hvis oppløsningen er misfarget eller uklar, eller om det er fremmede partikler tilstede.

### Fortynning

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

1. Beregn dose og nødvendig antall STELARA-hetteglass basert på pasientens vekt (se pkt. 4.2, tabell 1). Hvert 26 ml hetteglass med STELARA inneholder 130 mg ustekinumab. Bruk kun fulle hetteglass med STELARA.
2. Trekk opp og kast et volum av natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning fra 250 ml infusjonspose tilsvarende volumet av STELARA som skal tilsettes. (kast 26 ml natriumklorid for hvert hetteglass med STELARA som trengs, for 2 hetteglass kast 52 ml, for 3 hetteglass kast 78 ml, for 4 hetteglass kast 104 ml)
3. Trekk opp 26 ml STELARA fra hvert hetteglass som trengs og tilsett det til 250 ml infusjonspose. Endelig volum i infusjonsposen skal være 250 ml. Bland forsiktig.
4. Undersøk den fortynnede oppløsningen visuelt før administrasjon. Skal ikke brukes dersom synlige ugjennomsiktige partikler, misfarging eller fremmedpartikler observeres.
5. Administrer den fortynnede oppløsningen over en periode på minst 1 time. Infusjonen skal gjennomføres innen 8 timer etter fortynning i infusjonsposen.
6. Bruk kun infusjonssett med sterilt, pyrogenfritt, lavproteinbindende slangefilter (porestørrelse 0,2 mikrometer).
7. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk og ikke anvendt legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/08/494/005

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. januar 2009

Dato for siste fornyelse: 19. september 2013

### **10. OPPDATERINGSDATO**

05/2023

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