

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eksunbi 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab er et fuldt humant monoklonalt IgG1 $\kappa$  antistof mod interleukin (IL) 12/23 fremstillet i en kinesiske hamstres ovarier (CHO)-cellelinje ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, farveløs til lys gul og formuleret ved pH 6,0  $\pm$  0,3. Opløsningens osmolalitet er 290  $\pm$  30 mOsm/kg.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

#### Crohns sygdom

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

#### Colitis ulcerosa

Eksunbi er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel eller har medicinske kontraindikationer over for sådanne behandlinger (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Eksunbi koncentrat til infusionsvæske er beregnet til brug under vejledning og supervision af læger med erfaring i diagnosticering og behandling af Crohns sygdom eller colitis ulcerosa. Eksunbi koncentrat til infusionsvæske må kun anvendes som intravenøs induktionsdosis.

#### Dosering

##### Crohns sygdom og colitis ulcerosa

Behandling med Eksunbi skal påbegyndes med en enkelt intravenøs dosis baseret på kropsvægt. Infusionsvæsken skal fremstilles ud fra det antal hætteglas med Eksunbi 130 mg, som er angivet i tabel 1 (se pkt. 6.6, fortynding).

**Tabel 1 Initial intravenøs dosering af Eksunbi**

Kropsvægt på doseringstidspunktet	Anbefalet dosis <sup>a</sup>	Antal hætteglas med 130 mg Eksunbi
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

<sup>a</sup> Cirka 6 mg/kg

Den første subkutane dosis skal gives i uge 8 efter den intravenøse dosis. Se pkt. 4.2 i produktresuméet for Eksunbi injektionsvæske i forud fyldt sprøjte for oplysninger om dosering af det efterfølgende subkutane regime.

#### *Ældre (≥ 65 år)*

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

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

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

#### *Pædiatrisk population*

Ustekinumabs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år ved behandling af Crohns sygdom eller colitis ulcerosa er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Eksunbi 130 mg er kun til intravenøs anvendelse. Det skal administreres i løbet af mindst en time. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

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

#### Infektioner

Ustekinumab kan øge risikoen for infektioner samt reaktivere latente infektioner.

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

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

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

Inden behandling med ustekinumab påbegyndes, skal patienterne vurderes med hensyn til tuberkulose. Ustekinumab må ikke gives til patienter med aktiv tuberkulose (se pkt. 4.3). Behandling af latent

tuberkuloseinfektion skal påbegyndes før administration af ustekinumab. Antituberkuløs behandling skal også overvejes, inden behandling med ustekinumab påbegyndes til patienter med latent eller aktiv tuberkulose, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes. Patienter, der får ustekinumab, skal monitoreres nøje med henblik på tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen.

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

### Maligniteter

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

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

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

### Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner

#### *Systemiske*

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

#### *Infusionsrelaterede reaktioner*

Der blev observeret infusionsrelaterede reaktioner i kliniske forsøg (se pkt. 4.8). Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner på infusionen, er blevet rapporteret efter markedsføringen. Hvis der observeres en alvorlig eller livstruende reaktion, skal passende behandling iværksættes, og ustekinumab skal seponeres.

#### *Respiratoriske*

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

#### *Kardiovaskulære hændelser*

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

### Vaccinationer

Det anbefales, at vacciner med levende vira eller levende bakterier (f.eks. Bacillus Calmette-Guérin (BCG)) ikke gives samtidig med ustekinumab. Der er ikke udført specifikke studier af patienter, der

for nylig var blevet vaccineret med levende vira eller levende bakterier. Der foreligger ikke data om sekundær transmission af infektion fra levende vacciner hos patienter, som fik ustekinumab. Før vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandling med ustekinumab suspenderes i mindst 15 uger efter den sidste dosis og kan tidligst genoptages 2 uger efter vaccinationen. Receptudstedere bør konsultere produktresuméet for den specifikke vaccine for yderligere oplysninger og vejledning om samtidig brug af immunsuppressiva efter vaccination.

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

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

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

#### Samtidig immunsuppressiv behandling

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

#### Immunterapi

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

#### Alvorlige hudreaktioner

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

#### Lupus-relaterede sygdomme

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

#### Særlige populationer

##### Ældre

Samlet er der ikke observeret forskelle med hensyn til effekt og sikkerhed hos patienter på 65 år eller ældre, som fik ustekinumab, sammenlignet med yngre patienter i kliniske studier af godkendte indikationer, men antallet af patienter i alderen 65 år og derover er dog ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter. Eftersom der generelt er højere incidens af infektioner hos den ældre befolkning, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter.

#### Natriumindhold

Ustekinumab indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige

natriumfrit. Ustekinumab fortyndes dog med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning. Der skal tages højde for dette hos patienter, som er på en kontrolleret natriumdiæt (se pkt. 6.6).

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med ustekinumab.

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertilitet

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

##### Kvinder i den fertile alder

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

##### Graviditet

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

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

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

Ustekinumab passerer placenta og er blevet påvist i serum hos spædbørn født af kvindelige patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab under graviditeten. Den kliniske virkning af dette er ukendt,

men risikoen for infektion hos spædbørn, der er blevet eksponeret for ustekinumab *in utero*, kan være øget efter fødslen.

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

#### Amning

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

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

#### Bivirkninger opstillet i tabelform.

Nedenstående sikkerhedsdata afspejler voksne patienters eksponering for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier af 6 709 patienter (4 135 med psoriasis og/eller psoriasisartrit, 1 749 med Crohns sygdom og 825 patienter med colitis ulcerosa). Disse omfatter eksponering for ustekinumab i de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de kliniske studier i mindst 6 måneder eller 1 år (henholdsvis 4 577 og 3 253 patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa) og eksponering i mindst 4 eller 5 år (henholdsvis 1 482 og 838 patienter med psoriasis).

Tabel 2 giver en oversigt over bivirkninger fra kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa hos voksne og over bivirkninger indrapporteret efter markedsføringen. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), Sjælden ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), Meget sjælden ( $< 1/10\,000$ ), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 2: Oversigt over bivirkninger**

Systemorganklasse	Hyppighed: bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig: Øvre luftvejsinfektion, nasopharyngitis, sinusitis Ikke almindelig: Cellulitis, tandinfektioner, herpes zoster, infektion i de nedre luftveje, virusinfektion i de øvre luftveje, vulvovaginal mykotisk infektion

Immunsystemet	Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner (herunder udslæt, urticaria) Sjælden: Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, angioødem)
Psykiske forstyrrelser	Ikke almindelig: Depression
Nervesystemet	Almindelig: Svimmelhed, hovedpine Ikke almindelig: Facialisparese
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig: Orofaryngeale smerter Ikke almindelig: Tilstoppet næse Sjælden: Allergisk alveolitis, eosinofil pneumoni Meget sjælden: Organiserende pneumoni*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig: Diaré, kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	Almindelig: Pruritus Ikke almindelig: Pustuløs psoriasis, hudeksfoliation, acne Sjælden: Eksfoliativ dermatitis, allergisk vaskulitis Meget sjælden: Bulløs pemphigoid, kutan lupus erythematosus
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig: Rygsmerter, myalgi, artralgi Meget sjælden: Lupus-lignende syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig: Træthed, erytem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet Ikke almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, hæmatom, induration, hævelse og pruritus), asteni

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

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Infektioner

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

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i de kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der repræsenterede eksponering i 11 581 patientår hos 6 709 patienter, var den mediane opfølgingsperiode 1,0 år – 1,1 år i psoriasis sygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 1,0 år i studier med colitis ulcerosa. Forekomsten af infektioner var 0,91 pr. patientår i opfølgingsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og forekomsten af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patientår i opfølgingsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab (199 alvorlige infektioner i 11 581 patientår i opfølgingsperioden). Rapporterede alvorlige infektioner omfattede pneumoni, anal absces, cellulitis, divertikulitis, gastroenteritis og virale infektioner.

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



### Maligniteter

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

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der udgjorde 11 561 patientårs eksponering hos 6 709 patienter, var den mediane opfølgningsperiode 1,0 år – 1,1 år i psoriasis sygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 1,0 år i studier med colitis ulcerosa. Maligniteter, eksklusive ikke-melanom hudkræft, rapporteredes hos 62 patienter i løbet af 11 561 patientår i opfølgningsperioden (incidens 0,54 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden hos patienter, der fik ustekinumab). Den rapporterede forekomst af maligniteter hos patienter, der blev behandlet med ustekinumab, var sammenlignelig med den forventede forekomst hos befolkningen generelt (standardiseret incidensrate = 0,93 [95% konfidensinterval: 0,71-1,20]) justeret for alder, køn og race. De hyppigst observerede maligniteter, når der ses bort fra ikke-melanom hudkræft, var prostatakkræft, kolorektal kræft, melanom og brystkræft. Incidensen af ikke-melanom hudkræft var 0,49 pr. 100 patientår i opfølgningsperioden for patienter, der fik ustekinumab (56 patienter pr. 11 545 patientår i opfølgningsperioden). Forholdet mellem patienter med basalecellekarinom *versus* planocellulært karcinom (3:1) er sammenligneligt med forholdet i befolkningen generelt (se pkt. 4.4).

### Overfølsomheds- og infusionsreaktioner

I studier med intravenøs induktion i Crohns sygdom og colitis ulcerosa blev der ikke rapporteret om anafylaktiske hændelser eller andre alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger efter en enkelt intravenøs dosis. I disse studier blev der rapporteret om bivirkninger i løbet af eller inden for en time efter infusion hos 2,2% af de 785 patienter i placeboarmen og hos 1,9% af de 790 patienter, som blev behandlet med den anbefalede dosis ustekinumab. Alvorlige infusionsrelaterede reaktioner, herunder anafylaktiske reaktioner på infusionen, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

#### *Pædiatriske patienter på 6 år og derover med plaque-psoriasis*

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Eksunbi er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

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

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

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

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

#### Immunisering

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

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Crohns sygdom

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

Induktionsstudierne omfattede 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) patienter. Det primære endepunkt i begge induktionsstudier var andelen af forsøgspersoner med klinisk respons (defineret som en reduktion i CDAI-score på  $\geq 100$  point) i uge 6. Effektdata blev indsamlet og analyseret til og

med uge 8 i begge studier. Samtidig behandling med orale kortikosteroider, immunmodulatorer, aminosalicylater og antibiotika var tilladt, og 75% af patienterne fortsatte med at få mindst ét af disse lægemidler. I begge studier blev patienterne randomiseret til at få en enkelt intravenøs administration af enten den anbefalede individuelle dosis på ca. 6 mg/kg (se tabel 1, pkt. 4.2), en fast dosis på 130 mg ustekinumab eller placebo i uge 0.

Patienterne i UNITI-1 havde ikke responderet på eller var intolerante over for tidligere anti-TNF-alfa-terapi. Ca. 48% af patienterne havde ikke responderet på én tidligere anti-TNF-alfa-terapi, og 52% havde ikke responderet på to eller tre tidligere anti-TNF-alfa-terapi. I dette studie havde 29,1% af patienterne indledningsvist responderet utilstrækkeligt (primære ikke-responder), 69,4% responderede, men respons ophørte efterfølgende (sekundære ikke-responder), og 36,4% af patienterne var intolerante over for anti-TNF-alfa-terapi.

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

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

**Tabel 3: Induktion af klinisk respons og remission i UNITI-1 og UNITI 2**

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

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

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

\* Fejlslagen behandling med anti-TNF-alfa

\*\* Fejlslagen behandling med konventionel terapi

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

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

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

En signifikant højere andel af patienterne i ustekinumab-gruppen havde vedvarende klinisk remission og respons sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 4).

**Tabel 4: Vedligeholdelse af klinisk respons og remission i IM-UNITI (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)**

	<b>Placebo*</b>  N = 131 <sup>†</sup>	<b>90 mg ustekinumab hver 8. uge</b>  N = 128 <sup>‡</sup>	<b>90 mg ustekinumab hver 12. uge</b>  N = 129 <sup>‡</sup>
Klinisk remission	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Klinisk respons	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Klinisk remission hos patienter:			
i remission ved initiering af vedligeholdelsesbehandling	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
som overgik fra studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
som er anti-TNF-alfa - behandlingsnaive	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
som overgik fra studie CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

<sup>†</sup> Patienter med et 100 point klinisk respons på ustekinumab i starten af vedligeholdelsesbehandlingen

<sup>‡</sup> Patienter, som ikke responderede på konventionel behandling, men responderede på anti-TNF-alfa-behandling

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

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

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

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

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

### *Endoskopi*

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

### *Fistelrespons*

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

### *Helbredsrelateret livskvalitet*

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

### *Colitis ulcerosa*

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

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

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

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

I UNIFI-I opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, klinisk remission i uge 8 sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 5). Så tidligt som i uge 2, det tidligste planlagte studiebesøg, og ved hvert af de efterfølgende besøg var andelen af patienter, som ikke havde rektalblødning, eller som havde normal afføringshyppighed, større hos dem, der havde fået

ustekinumab, end hos dem, der fik placebo. Der blev observeret signifikante forskelle i partiel Mayo-score og symptomatisk remission mellem ustekinumab og placebo så tidligt som i uge 2.

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

**Tabel 5: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-I (uge 8)**

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

<sup>£</sup> Infusionsdosis af ustekinumab ved anvendelse af det vægtbaserede doseringsregime, der er specificeret i tabel 1.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

En signifikant højere andel af patienterne i begge ustekinumab-grupper havde klinisk remission sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 6).

**Tabel 6: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-M (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)**

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

\* Efter respons på i.v. ustekinumab.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<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

Ustekinumabs gunstige effekt på klinisk respons, slimhindeheling og klinisk remission blev observeret under induktions- og vedligeholdelsesbehandling både hos patienter uden respons på konventionel behandling, men hvor patienterne kan have responderet på en biologisk behandling, og hos dem, der

ikke havde responderet på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling, herunder hos patienter med et primært manglende respons på TNF-alfa-antagonist-behandling. Der observeredes også en gunstig effekt under induktionsbehandling hos patienter, som ikke responderede på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling og vedolizumab. Dog var antallet af patienter i denne undergruppe for lille til at drage endelige konklusioner vedrørende den gunstige effekt i denne gruppe under vedligeholdelse.

#### *Patienter med respons i uge 16 på induktionsbehandling med ustekinumab*

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

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

#### *Forlængelse af studiet*

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

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

#### *Endoskopisk normalisering*

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

#### *Histologisk og histo-endoskopisk slimhindeheling*

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

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

#### *Helbredsrelateret livskvalitet*

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



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

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

#### *Hospitalsindlæggelser og colitis ulcerosa (UC)-relaterede kirurgiske indgreb*

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

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

#### Immunogenicitet

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

#### Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Efter den anbefalede intravenøse induktionsdosis var den gennemsnitlige højeste serumkoncentration af ustekinumab, som blev observeret en time efter infusion, 126,1 µg/ml hos patienter med Crohns sygdom og 127,0 µg/ml hos patienter med colitis ulcerosa.

#### Fordeling

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

#### Biotransformation

Den eksakte metaboliske omsætning af ustekinumab kendes ikke.

#### Elimination

Median systemisk clearance (CL) efter en enkelt intravenøs administration til patienter med psoriasis lå fra 1,99 til 2,34 ml/dag/kg. Den mediane halveringstid ( $t_{1/2}$ ) for ustekinumab var ca. 3 uger hos patienter med colitis ulcerosa, Crohns sygdom, psoriasis og/eller psoriasisartrit, med et interval mellem 15 og 32 dage for alle studier af psoriasis, psoriasisartrit eller Crohns sygdom.

### Linearitet

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

### Særlige populationer

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

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

### Regulering af CYP450-enzym

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

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpesoffer**

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat

Methionin

Disodium edetate

Saccharose

Polysorbat 80 (E 433)

Vand til injektionsvæsker

## 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Eksunbi må fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning. Alternativt kan en 250 ml infusionspose, der indeholder 0,45% natriumchlorid-opløsning, USP. Eksunbi må ikke administreres samtidig med andre lægemidler i den samme intravenøse slange.

## 6.3 Opbevaringstid

### Inden fortynding

18 måneder.  
Må ikke nedfryses.

### Efter fortynding

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet i op til 72 timer ved 30 °C under brug. Om nødvendigt kan den fortyndede infusionsopløsning opbevares ved 2 °C to 8 °C i op til en måned og ved stuetemperatur op til 30 °C i yderligere 72 timer efter fjernelse fra nedkøling inklusive infusionsperioden.

Ud fra en mikrobiologisk synsvinkel skal infusionsopløsningen straks gives. Hvis lægemidlet ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold inden brug brugerens ansvar, og den vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortyndingen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

## 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.  
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

26 ml opløsning i type 1-hætteglas på 30 ml lukket med en coatet chlorobutyl-gummiprop. Eksunbi leveres i pakninger med 1 hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløsningen i hætteglasset med Eksunbi må ikke rystes. Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikelholdigt materiale eller misfarvning inden administration. Opløsningen er klar, farveløs til lys gul. Lægemidlet må ikke bruges, hvis opløsningen er misfarvet eller uklar, eller hvis der er partikelholdigt materiale i form af fremmedlegemer.

### Fortynding

Eksunbi koncentrat til infusionsvæske skal fortyndes og klargøres af sundhedspersonale under anvendelse af aseptisk teknik.

1. Beregn dosis og det nødvendige antal Eksunbi-hætteglas på basis af patientens vægt (se pkt. 4.2, tabel 1). Hvert 26 ml hætteglas med Eksunbi indeholder 130 mg ustekinumab. Brug kun intakte hætteglas med Eksunbi.
2. Udtag og kassér det volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen med 250 ml, som svarer til det volumen Eksunbi, der skal anvendes. (kassér 26 ml natriumchlorid for hvert hætteglas med Eksunbi, for 2 hætteglas kasseres 52 ml, for 3 hætteglas kasseres 78 ml, for 4 hætteglas kasseres 104 ml). Alternativt kan en 250 ml infusionspose, der indeholder 0,45% natriumchloridinjektion, USP, anvendes.

3. Udtag 26 ml Eksunbi fra hvert hætteglas og fjøl det til 250 ml-infusionsposen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Bland forsigtigt.
4. Inspicér den fortyndede infusionsvæske visuelt inden administration. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis der observeres uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.
5. Administrer infusionsvæsken over en periode på mindst en time. Infusionen skal være gennemført ved stuetemperatur op til 30 °C senest 72 timer efter fortynding i infusionsposen. Om nødvendigt kan den fortyndede infusionsvæske opbevares ved 2 °C til 8 °C i op til 1 måned og ved stuetemperatur op til 30 °C i yderligere 72 timer efter udtagelse af køleskab, inklusive infusionsperioden.
6. Anvend kun et infusionssæt med et in-line sterilt, pyrogenfrit filter med minimal proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
7. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug, og ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1858/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

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

Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hvert hætteglas indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Injektionsvæske, opløsning.

Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Injektionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar, farveløs til lys gul og formuleret ved pH 6,0  $\pm$  0,3. Opløsningens osmolalitet er 320  $\pm$  32 mOsm/kg.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

#### Plaque-psoriasis

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

#### Pædiatrisk plaque-psoriasis

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

#### Psoriasisartrit (PsA)

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

### Crohns sygdom

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

### Colitis ulcerosa

Eksunbi er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svær aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller et biologisk middel eller har medicinske kontraindikationer over for sådanne behandlinger (se pkt. 5.1).

## **4.2 Dosering og administration**

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

Eksunbi fås som 45 mg og 90 mg fyldte sprøjter til subkutan injektion, og det er derfor ikke muligt at administrere lægemidlet til pædiatriske patienter (vægt < 60 kg), der kræver mindre end en fuld dosis på 45 mg. Ved administration af doser under 45 mg, bør der anvendes andre ustekinumab-produkter.

### Dosering

#### Plaque-psoriasis

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

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

#### *Patienter med en legemsvægt > 100 kg.*

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

#### Psoriasisartrit (PsA)

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

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

#### *Ældre (≥ 65 år)*

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

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

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

#### *Pædiatrisk population*

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

#### Pædiatrisk plaque-psoriasis (6 år og derover)

Den anbefalede dosis af Eksunbi til den pædiatriske population med en kropsvægt over 60 kg er vist

nedenfor (tabel 1 og 2). Eksunbi skal administreres i uge 0 og 4 og derefter hver 12. uge.

**Tabel 1: Anbefalet dosis af ustekinumab ved pædiatrisk psoriasis**

Kropsvægt på doseringstidspunktet	Anbefalet dosis
$\geq 60\text{--}\leq 100\text{ kg}^*$	45 mg
$> 100\text{ kg}$	90 mg

\* Eksunbi kan ikke anvendes til patienter, der har brug for mindre end en fuld dosis på 45 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der i stedet anvendes andre ustekinumab-produkter, der tilbyder denne mulighed.

Der er ingen doseringsform for Eksunbi, der tillader vægtbaseret dosering til pædiatriske patienter under 60 kg.

Patienter, der vejer mindre end 60 kg, bør doseres nøjagtigt på mg/kg-basis ved hjælp af et andet ustekinumab-produkt, 45 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas, der muliggør vægtbaseret dosering. Kun patienter, der vejer 60 kg eller mere, må doseres med en fyldt injektionssprøjte med fast dosis.

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

#### Crohns sygdom og colitis ulcerosa

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Ældre ( $\geq 65$ år)*

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

#### *Nedsat nyre- og leverfunktion*

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

#### *Pædiatrisk population*

Ustekinumabs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år ved behandling af Crohns sygdom eller

colitis ulcerosa er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

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

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

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

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

### **4.3 Kontraindikationer**

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

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sporbarhed

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

#### Infektioner

Ustekinumab kan øge risikoen for infektioner samt reaktivere latente infektioner.

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

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

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

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

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

#### Maligniteter

Immunsuppressiva som ustekinumab har et potentiale for at øge risikoen for maligniteter. Nogle patienter, der har fået ustekinumab i kliniske studier og i et observationsstudie efter markedsføringen



hos patienter med psoriasis, har udviklet kutane og ikke-kutane maligniteter (se pkt. 4.8). Risikoen for malignitet kan være forhøjet hos psoriasispatienter, som er blevet behandlet med andre biologiske lægemidler i løbet af deres sygdom.

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

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

#### Systemiske og respiratoriske overfølsomhedsreaktioner

##### *Systemiske*

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

##### *Respiratoriske*

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

#### Kardiovaskulære hændelser

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

#### Vaccinationer

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

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

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

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

### Samtidig immunsuppressiv behandling

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

### Immunterapi

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

### Alvorlige hudreaktioner

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

### Lupus-relaterede sygdomme

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

### Særlige populationer

#### Ældre

Samlet er der ikke observeret forskelle med hensyn til effekt og sikkerhed hos patienter på 65 år eller ældre, som fik ustekinumab, sammenlignet med yngre patienter i kliniske studier ved godkendte indikationer, men antallet af patienter i alderen 65 år og derover er dog ikke tilstrækkeligt til at fastslå, om de reagerer anderledes end yngre patienter. Eftersom der generelt er højere incidens af infektioner hos den ældre befolkning, bør der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Levende vacciner bør ikke gives samtidig med ustekinumab.

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

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

(dvs. anti-TNF-alfa-midler og/eller vedolizumab) hos patienter med colitis ulcerosa.

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

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertilitet

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

##### Kvinder i den fertile alder

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

##### Graviditet

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

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

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

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

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

##### Amning

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

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

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

### Bivirkninger opstillet i tabelform.

Nedenstående sikkerhedsdata afspejler voksne patienters eksponering for ustekinumab i 14 fase 2- og fase 3-studier af 6 709 patienter (4 135 med psoriasis og/eller psoriasisartrit, 1 749 med Crohns sygdom og 825 patienter med colitis ulcerosa). Disse omfatter eksponering for ustekinumab i de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder af de kliniske studier i mindst 6 måneder eller 1 år (henholdsvis 4 577 og 3 253 patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa) og eksponering i mindst 4 eller 5 år (henholdsvis 1 482 og 838 patienter med psoriasis).

Tabel 2 giver en oversigt over bivirkninger fra kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa hos voksne og over bivirkninger indrapporteret efter markedsføringen. Bivirkningerne er opstillet i henhold til systemorganklasse og hyppighed i henhold til følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1\,000$  til  $< 1/100$ ), Sjælden ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1\,000$ ), Meget sjælden ( $< 1/10\,000$ ), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 2      Oversigt over bivirkninger**

Systemorganklasse	Hyppighed: bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig: Øvre luftvejsinfektion, nasopharyngitis, sinusitis Ikke almindelig: Cellulitis, tandinfektioner, herpes zoster, infektion i de nedre luftveje, virusinfektion i de øvre luftveje, vulvovaginal mykotisk infektion
Immunsystemet	Ikke almindelig: Overfølsomhedsreaktioner (herunder udslæt, urticaria) Sjælden: Alvorlige overfølsomhedsreaktioner (herunder anafylaksi, angioødem)
Psykkiske forstyrrelser	Ikke almindelig: Depression
Nervesystemet	Almindelig: Svimmelhed, hovedpine Ikke almindelig: Facialisparese
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig: Orofaryngeale smerter Ikke almindelig: Tilstoppet næse Sjælden: Allergisk alveolitis, eosinofil pneumoni Meget sjælden: Organiserende pneumoni*
Mave-tarm-kanalen	Almindelig: Diaré, kvalme, opkastning
Hud og subkutane væv	Almindelig: Pruritus Ikke almindelig: Pustuløs psoriasis, hudeksfoliation, acne Sjælden: Eksfoliativ dermatitis, allergisk vaskulitis Meget sjælden: Bulløs pemphigoid, kutan lupus erythematosus

Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig: Rygsmerter, myalgi, artralgi Meget sjælden: Lupus-lignende syndrom
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig: Træthed, erytem på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet Ikke almindelig: Reaktioner på injektionsstedet (herunder blødning, hæmatom, induration, hævelse og pruritus), asteni

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

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Infektioner

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

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i de kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der repræsenterede eksponering i 11 581 patientår hos 6 709 patienter, var den mediane opfølgingsperiode 1,0 år – 1,1 år i psoriasis sygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 1,0 år i studier med colitis ulcerosa. Forekomsten af infektioner var 0,91 pr. patientår i opfølgingsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab, og forekomsten af alvorlige infektioner var 0,02 pr. patientår i opfølgingsperioden for patienter, der blev behandlet med ustekinumab (199 alvorlige infektioner i 11 581 patientår i opfølgingsperioden). Rapporterede, alvorlige infektioner omfattede pneumoni, anal absces, cellulitis, divertikulitis, gastroenteritis og virale infektioner.

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

### Maligniteter

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

I de kontrollerede og ikke-kontrollerede perioder i kliniske studier af psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sygdom og colitis ulcerosa, der udgjorde 11 561 patientårs eksponering hos 6 709 patienter, var den mediane opfølgingsperiode 1,0 år – 1,1 år i psoriasis sygdomsstudier, 0,6 år i studier med Crohns sygdom og 1,0 år i studier med colitis ulcerosa. Maligniteter, eksklusive ikke-melanom hudkræft, rapporteredes hos 62 patienter i løbet af 11 561 patientår i opfølgingsperioden (incidens 0,54 pr. 100 patientår i opfølgingsperioden hos patienter, der fik ustekinumab). Den rapporterede forekomst af maligniteter hos patienter, der blev behandlet med ustekinumab, var sammenlignelig med den forventede forekomst hos befolkningen generelt (standardiseret incidensrate = 0,93 [95% konfidensinterval: 0,71-1,20]) justeret for alder, køn og race. De hyppigst observerede maligniteter, når der ses bort fra ikke-melanom hudkræft, var prostatakræft, kolorektal kræft, melanom og brystkræft. Incidensen af ikke-melanom hudkræft var 0,49 pr. 100 patientår i opfølgingsperioden for

patienter, der fik ustekinumab (56 patienter pr. 11 545 patientår i opfølgingsperioden). Forholdet mellem patienter med basalcellekarcinom *versus* planocellulært karcinom (3:1) er sammenligneligt med forholdet i befolkningen generelt (se pkt. 4.4).

#### Overfølsomhedsreaktioner

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

#### Pædiatrisk population

##### *Pædiatriske patienter på 6 år og derover med plaque-psoriasis*

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

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Eksunbi er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

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

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

Hos patienter med Crohns sygdom resulterede behandling med ustekinumab i et fald i inflammatoriske

markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin, i løbet af induktionsfasen, som derefter vedblev i hele vedligeholdelsesfasen. CRP blev målt i studiets forlængelse, og de fald, der sås i vedligeholdelsesfasen, vedblev generelt til uge 252.

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

### Immunisering

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

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### Plaque-psoriasis (voksne)

Sikkerheden ved og effekten af ustekinumab er blevet vurderet hos 1 996 patienter i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis, som var egnede til lysbehandling eller systemisk behandling. Derudover sammenlignede et randomiseret, blindet assessor, aktiv-kontrolleret studie ustekinumab og etanercept hos patienter med moderat til alvorlig plaque-psoriasis, som havde haft en utilstrækkelig effekt af, var intolerant over for eller havde kontraindikationer mod ciclosporin, MTX eller PUVA.

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

I psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2) blev 1 230 patienter vurderet. 61% af disse patienter udviste enten manglende respons, var intolerante over for eller havde en kontraindikation mod anden systemisk behandling. De patienter, der var randomiseret til ustekinumab, fik doser på 45 mg eller 90 mg i uge 0 og 4 efterfulgt af en yderligere dosis efter 16 uger. De patienter, der var randomiseret til at få placebo i uge 0 og 4, skiftede til at få ustekinumab (enten 45 mg eller 90 mg) i uge 12 og 16. Alle patienter blev fulgt i op til 52 uger efter første administration af forsøgsbehandlingen.

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

Der var generelt overensstemmelse mellem sygdomskaraktistika ved *baseline* for alle behandlingsgrupper i psoriasisstudie 1 og 2 med en median PASI-score ved *baseline* fra 17 til 18, en median legemsoverflade (BSA)  $\geq 20$  ved *baseline* og median *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) i intervallet fra 10 til 12. Omtrent en tredjedel (psoriasisstudie 1) og en fjerdedel (psoriasisstudie 2) af

forsøgspersonerne havde psoriasisarthritis (PsA). Lignende sygdomsalvorlighed blev set i psoriasisstudie 3.

Det primære effektmål i disse studier var andelen af patienter, der opnåede PASI 75 respons i forhold til *baseline* i uge 12 (se tabel 3 og 4).

**Tabel 3      Oversigt over klinisk respons i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) og psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2)**

	Uge 12 —2 doser (uge 0 og uge 4)			Uge 28 —3 doser (uge 0, uge 4 og uge 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Psoriasisstudie 1</b>					
Antal randomiserede patienter	255	255	256	250	243
PASI 50 respons N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 respons N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 respons N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
PGA <sup>b</sup> <i>clear</i> eller minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Antal patienter ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 respons N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Antal patienter > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 respons N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Psoriasisstudie 2</b>					
Antal randomiserede patienter	410	409	411	397	400
PASI 50 respons N (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 respons N (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 respons N (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
PGA <sup>b</sup> <i>clear</i> eller minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Antal patienter ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 respons N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Antal patienter > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 respons N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

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

<sup>b</sup> PGA = Lægens samlede vurdering.



**Tabel 4      Oversigt over klinisk respons i uge 12 i psoriasisstudie 3 (ACCEPT)**

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

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

<sup>b</sup> p = 0,012 for ustekinumab 45 mg, sammenlignet med etanercept.

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

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

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

#### Psoriasisartrit (PsA) (voksne)

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

Ustekinumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede studier af 927 patienter med aktiv PsA (≥ 5 hævede led og ≥ 5 ømme led) til trods for behandling med non-steroidale anti-inflammatoriske midler (NSAID) eller sygdomsmodificerende antireumatiske midler (DMARD). Patienterne i disse studier havde været diagnosticeret med PsA i mindst 6 måneder. I studiet indgik patienter med alle undertyper PsA, herunder polyartikulær artrit uden tegn på reumatoide nodi (39%), spondylitis med perifer arthrit (28%), asymmetrisk perifer

arthritis (21%), påvirkning af de distale interfalangeale led (12%) og arthritis mutilans (0,5%). Over 70% og 40% af patienterne i begge studier havde henholdsvis enthesitis og dactylitis ved *baseline*. Patienterne blev randomiseret til behandling med ustekinumab 45 mg, 90 mg eller placebo indgivet subkutan i uge 0 og 4 og derefter hver 12. uge. Ca. 50% af patienterne fortsatte med stabile doser af MTX ( $\leq 25$  mg/uge).

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

### Symptomer

Behandling med ustekinumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo i uge 24. Det primære endepunkt var den procentdel af patienterne, der opnåede ACR 20 respons i uge 24 ifølge kriterierne fastsat af American College of Rheumatology (ACR). Hovedresultaterne for effekt fremgår af tabel 5 nedenfor.

**Tabel 5 Antal patienter, der opnåede klinisk respons i psoriasisartritstudie 1 (PSUMMIT I) og psoriasisartritstudie 2 (PSUMMIT II) i uge 24**

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

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

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

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Antal patienter med hud påvirket af psoriasis på  $\geq 3\%$  BSA ved *baseline*

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

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

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

I PsA-studie 1 hos patienter med enthesitis og/eller dactylitis ved *baseline* blev der observeret signifikant forbedring af enthesitis- og dactylitis-scoren i ustekinumab-grupperne sammenlignet med placebo i uge 24. I PsA-studie 2 blev der observeret signifikant forbedring i enthesitis-scoren og numerisk forbedring (ikke statistisk signifikant) af dactylitis-scoren i ustekinumab 90 mg-gruppen sammenlignet med placebo i uge 24. Forbedringerne af enthesitis- og dactylitis-score blev opretholdt til og med uge 52 og uge 100.

#### *Radiografisk respons*

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

#### *Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet*

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

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

#### Pædiatrisk population

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

### *Pædiatrisk plaque-psoriasis*

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

#### *Unge patienter (12-17 år)*

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

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

Det primære effektmål var den andel af patienterne, som opnåede en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12. Sekundære effektmål omfattede PASI 75, PASI 90, ændring fra *baseline* i CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) samt ændring fra *baseline* af PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) i uge 12. I uge 12 viste de forsøgspersoner, der blev behandlet med ustekinumab, markant større forbedring i deres psoriasis og helbredsrelaterede livskvalitet i forhold til placebo (tabel 6).

Der blev gennemført opfølgning mht. virkning hos alle patienter i op til 52 uger efter den første administration af studielægemidlet. Andelen af patienter med en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) og andelen med PASI 75 viste, at der var forskel på ustekinumabgruppen og placebogruppen ved det første besøg efter *baseline* i uge 4, og at forskellen var størst i uge 12. Forbedringer i PGA, PASI, CDLQI og PedsQL blev bibeholdt indtil uge 52 (tabel 6).

**Tabel 6: Oversigt over primære og sekundære effektmål i uge 12 og i uge 52**

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

- <sup>a</sup>  $p < 0,001$
- <sup>b</sup> CDLQI: CDLQI er et dermatologisk redskab til vurdering af et hudproblems indvirkning på den helbredsrelaterede livskvalitet i den pædiatriske population. CDLQI 0 eller 1 indikerer, at der ikke er nogen indvirkning på barnets livskvalitet.
- <sup>c</sup>  $p = 0,002$
- <sup>d</sup> PedsQL: PedsQL *Total Scale Score* er et generelt mål for helbredsrelateret livskvalitet, som er udviklet til brug hos børn og unge. I placebogruppen i uge 12,  $N = 36$
- <sup>e</sup>  $p = 0,028$

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

#### Børn (6-11 år)

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

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

Det primære effektmål var den andel af patienterne, som opnåede en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12. Sekundære effektmål omfattede PASI 75, PASI 90 og ændring fra *baseline* i CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*) i uge 12. I uge 12 viste de forsøgspersoner, der blev behandlet med ustekinumab, klinisk relevant forbedring i deres psoriasis og helbredsrelaterede livskvalitet (tabel 7).

Der blev gennemført opfølgning mht. virkning hos alle patienter i op til 52 uger efter den første administration af studielægemidlet. Andelen af patienter med en PGA-score på *clear* (0) eller minimal (1) i uge 12 var 77,3%. Virkningen (defineret som PGA 0 eller 1) blev observeret så tidligt som ved det første besøg efter *baseline* i uge 4, og andelen af forsøgspersoner, der opnåede en PGA-score på 0 eller 1, steg til og med uge 16, hvorefter den forblev relativt stabil til og med uge 52. Forbedringer i PGA, PASI og CDLQI blev bibeholdt til uge 52 (tabel 7).

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

Pædiatrisk psoriasis-studie (CADMUS Jr.) (6-11 år)		
	Uge 12	Uge 52
	Anbefalet dosis af ustekinumab	Anbefalet dosis af ustekinumab
	N (%)	N (%)
Randomiserede patienter	44	41
<b>PGA</b>		
PGA <i>clear</i> (0) eller minimal (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA <i>clear</i> (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
<b>PASI</b>		
PASI 75 respondere	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 respondere	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 respondere	15 (34,1%)	22 (53,7%)

<b>CDLQI<sup>a</sup></b>		
Patienter med CDLQI > 1 ved <i>baseline</i>	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI på 0 eller 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

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

### Crohns sygdom

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

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

Patienterne i UNITI-1 havde ikke responderet på eller var intolerante over for tidligere anti-TNF-alfa-terapi. Ca. 48% af patienterne havde ikke responderet på én tidligere anti-TNF-alfa-terapi og 52% havde ikke responderet på to eller tre tidligere anti-TNF-alfa-terapier. I dette studie havde 29,1% af patienterne indledningsvist responderet utilstrækkeligt (primære ikke-responder), 69,4% responderede, men respons ophørte efterfølgende (sekundære ikke-responder), og 36,4% af patienterne var intolerante over for anti-TNF-alfa-terapi.

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

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

**Tabel 8: Induktion af klinisk respons og remission i UNITI-1 og UNITI 2**

	UNITI-1 *		UNITI-2 **	
	Placebo N = 247	Anbefalet dosis af ustekinumab N = 249	Placebo N = 209	Anbefalet dosis af ustekinumab N = 209
Klinisk remission, uge 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Klinisk respons (100 point), uge 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Klinisk respons (100 point), uge 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>

70-point-respons, uge 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
70-point-respons, uge 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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

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

\* Fejlslagen behandling med anti-TNF-alfa

\*\* Fejlslagen behandling med konventionel terapi

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

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

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

En signifikant højere andel af patienterne i ustekinumab-gruppen havde vedvarende klinisk remission og respons sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 9).

**Tabel 9: Vedligeholdelse af klinisk respons og remission i IM-UNITI (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)**

	Placebo*  N = 131 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumab hver 8. uge  N = 128 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumab hver 12. uge  N = 129 <sup>†</sup>
Klinisk remission	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Klinisk respons	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Kortikosteroidfri klinisk remission	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Klinisk remission hos patienter:			
i remission ved initiering af vedligeholdelsesbehandling	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
som overgik fra studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
som er anti-TNF-alfa-behandlingsnaive	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
som overgik fra studie CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

<sup>†</sup> Patienter med et 100 point klinisk respons på ustekinumab i starten af vedligeholdelsesbehandlingen

<sup>‡</sup> Patienter, som ikke responderede på konventionel behandling, men responderede på anti-TNF-alfa-behandling

<sup>§</sup> Patienter, som er anti-TNF-alfa 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 havde 29 af de 129 patienter ikke vedvarende respons på ustekinumab ved behandling hver 12. uge og fik justeret dosis således, at de fik ustekinumab hver 8. uge. Tab af respons blev defineret som CDAI-score ≥ 220 point og en stigning på ≥ 100 point i forhold til CDAI-score ved *baseline*. Blandt disse patienter opnåede 41,4% klinisk remission 16 uger efter justering af dosis.

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

vedligeholdelsesdosering, havde størstedelen fortsat respons (68,1%) og opnåede remission (50,2%) i uge 44, hvilket var sammenligneligt med de patienter, som indledningsvist responderede på induktionsbehandlingen med ustekinumab.

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

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

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

#### *Endoskopi*

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

#### *Fistelrespons*

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

#### *Helbredsrelateret livskvalitet*

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

#### Colitis ulcerosa

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

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



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

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

I UNIFI-I opnåede en signifikant større andel af de patienter, som blev behandlet med ustekinumab, klinisk remission i uge 8 sammenlignet med dem, som fik placebo (tabel 10). Så tidligt som i uge 2, det tidligste planlagte studiebesøg, og ved hvert af de efterfølgende besøg var andelen af patienter, som ikke havde rektalblødning, eller som havde normal afføringshyppighed, større hos dem, der havde fået ustekinumab, end hos dem, der fik placebo. Der blev observeret signifikante forskelle i partiel Mayo-score og symptomatisk remission mellem ustekinumab og placebo så tidligt som i uge 2.

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

**Tabel 10: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-I (uge 8)**

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

- £ Infusionsdosis af ustekinumab ved anvendelse af det vægtbaserede doseringsregime, der er specificeret i *tabel 1*.
- \* Klinisk remission defineres som Mayo-score  $\leq 2$  point, uden nogen individuel subscore  $> 1$ .
- § Klinisk respons defineres som reduktion i Mayo-score fra *baseline* på  $\geq 30\%$  og  $\geq 3$  point, enten med en reduktion fra *baseline* i subscore for rektal blødning  $\geq 1$  eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1.
- ¥ En TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab.
- † Slimhindeheling defineres som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 eller 1.
- ‡ Symptomatisk remission defineres som en Mayo-subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og en subscore for rektal blødning på 0.
- ‡ Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling defineres som en subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1, en subscore for rektal blødning på 0 og en subscore for endoskopi på 0 eller 1.
- <sup>a</sup>  $p < 0,001$
- <sup>b</sup> Nominelt signifikant ( $p < 0,001$ )
- <sup>c</sup> Nominelt signifikant ( $p < 0,05$ )

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

En signifikant højere andel af patienterne i begge ustekinumab-grupper havde klinisk remission sammenlignet med placebo-gruppen i uge 44 (se tabel 11).

**Tabel 11: Oversigt over de væsentligste effektresultater i UNIFI-M (uge 44, 52 uger fra initiering af induktionsdosen)**

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

- 
- \* Efter respons på i.v. ustekinumab.
  - \*\* Klinisk remission defineres som Mayo-score  $\leq 2$  point, uden nogen individuel subscore  $> 1$ .
  - § Klinisk respons defineres som reduktion i Mayo-score fra *baseline* på  $\geq 30\%$  og  $\geq 3$  point, enten med en reduktion fra *baseline* i subscore for rektal blødning  $\geq 1$  eller en subscore for rektal blødning på 0 eller 1.
  - ¥ En TNF-alfa-antagonist og/eller vedolizumab.
  - † Slimhindeheling defineres som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 eller 1.
  - £ Opretholdelse af klinisk remission til uge 44 defineres som patienter med klinisk remission til uge 44 blandt patienter med klinisk remission ved *baseline* for vedligeholdelse.
  - € Kortikosteroidfri klinisk remission defineres som patienter med klinisk remission, og som ikke fik kortikosteroider i uge 44.
  - l Vedvarende remission defineres som partiel Mayo-remission på  $\geq 80\%$  ved alle besøg før uge 44 og med partiel Mayo-remission ved sidste besøg (uge 44).
  - ‡ Symptomatisk remission defineres som en Mayo-subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og en subscore for rektal blødning på 0.
  - ‡ Kombineret symptomatisk remission og slimhindeheling defineres som en subscore for afføringshyppighed på 0 eller 1, en subscore for rektal blødning på 0 og en subscore for endoskopi på 0 eller 1.
  - a  $p < 0,001$
  - b  $p < 0,05$
  - c Nominelt signifikant ( $p < 0,001$ )
  - d Nominelt signifikant ( $p < 0,05$ )
  - e Ikke statistisk signifikant

Ustekinumabs gunstige effekt på klinisk respons, slimhindeheling og klinisk remission blev observeret under induktions- og vedligeholdelsesbehandling både hos patienter uden respons på konventionel behandling, men hvor patienterne kan have responderet på en biologisk behandling, og hos dem, der ikke havde responderet på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling, herunder hos patienter med et primært manglende respons på TNF-alfa-antagonist-behandling. Der observeredes også en gunstig effekt under induktionsbehandling hos patienter, som ikke responderede på mindst én tidligere TNF-alfa-antagonist-behandling og vedolizumab. Dog var antallet af patienter i denne undergruppe for lille til at drage endelige konklusioner vedrørende den gunstige effekt i denne gruppe under vedligeholdelse.

#### *Patienter med respons i uge 16 på induktionsbehandling med ustekinumab*

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

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

#### *Forlængelse af studiet*

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

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

#### *Endoskopisk normalisering*

Endoskopisk normalisering var defineret som en endoskopisk Mayo-subscore på 0 og blev observeret så tidligt som uge 8 i UNIFI-I. I uge 44 i UNIFI-M blev den opnået hos 24% og 29% af de patienter,

der blev behandlet med ustekinumab henholdsvis hver 12. eller hver 8. uge, sammenlignet med 18% af patienterne i placebogruppen.

#### *Histologisk og histo-endoskopisk slimhindeheling*

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

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

#### *Helbredsrelateret livskvalitet*

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

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

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

#### *Hospitalsindlæggelser og colitis ulcerosa (UC)-relaterede kirurgiske indgreb*

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

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

#### Immunogenicitet

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

### Pædiatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

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

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

### Fordeling

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

### Biotransformation

Den eksakte metaboliske omsætning af ustekinumab kendes ikke.

### Elimination

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

### Linearitet

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

### Enkeldosis versus flere doser

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

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

ved 90 mg hver 12. uge.

#### Indvirkning af vægt på farmakokinetik

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

#### Justering af doseringshyppigheden

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

#### Særlige populationer

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

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

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

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

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

#### Regulering af CYP450-enzym

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

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Histidin  
Histidinhydrochloridmonohydrat  
Polysorbat 80 (E 433)  
Saccharose  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforlideligheder

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

### 6.3 Opbevaringstid

Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
24 måneder

Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
24 måneder

De enkelte fyldte injektionssprøjter kan opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt periode på maksimalt 1 måned i den oprindelige karton for at beskytte mod lys. Anfør den dato, hvor den fyldte sprøjte tages ud af køleskabet første gang i feltet på den ydre karton. Efter denne periodes afslutning kan produktet lægges tilbage i køleskabet igen. Kasser sprøjten, hvis den ikke bruges inden for 1 måned ved opbevaring ved stuetemperatur, eller hvis den oprindelige udløbsdato er nået, afhængigt af hvilken dato, der kommer først.

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfrys.

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

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

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

### Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml opløsning i en 1 ml injektionssprøjte af type I glas med en fast kanyle af rustfrit stål og et kanylehylster indeholdende gummi og bromobutyl-gummi-propstopper. Sprøjten er forsynet med en passiv sikkerhedsanordning.

### Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

1 ml opløsning i en 1 ml injektionssprøjte af type I glas med en fast kanyle af rustfrit stål og et kanylehylster indeholdende gummi og bromobutyl-gummi-propstopper. Sprøjten er forsynet med en passiv sikkerhedsanordning.

Eksunbi leveres i en pakning med 1 fyldt injektionssprøjte.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Eksunbi indeholder ikke konserveringsmidler; derfor må ikke anvendt lægemiddel, der er tilbage i sprøjten, ikke anvendes. Eksunbi fås i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug. Sprøjten må aldrig genbruges.

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

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

### Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/24/1858/001

### Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/24/1858/002

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}



## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

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

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER  
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

AGC Biologics A/S  
Vandtårnsvej 83B  
Søborg, 2860  
Danmark

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10,  
2616 LR Delft  
Holland

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG  
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG  
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE PAKNING (130 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eksunbi 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
ustekinumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, methionin, disodium edetate, saccharose, polysorbat 80 (E 433), vand til injektionsvæske.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning  
130 mg/26 ml  
1 hætteglas

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må ikke rystes.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Kun til engangsbrug.  
Intravenøs anvendelse efter fortynding.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1858/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****HÆTTEGLASSETS ETIKET (130 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Eksunbi 130 mg koncentrat til infusion  
ustekinumab

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

Til i.v.-anvendelse efter fortynding.  
Må ikke omrystes.

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

130 mg/26 ml

**6. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****PAKNING MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (45 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
ustekinumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), saccharose, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
45 mg/0,5 ml  
1 fyldt injektionssprøjte

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må ikke rystes.  
Subkutan anvendelse.  
Til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP  
Skriv dato for udtagelse af køleskab

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 1 måned, men ikke længere end til den oprindelige udløbsdato.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1858/001

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Eksunbi 45 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****DEN FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTES ETIKET (45 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Eksunbi 45 mg injektion  
ustekinumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

45 mg/0,5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****PAKNING MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (90 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
ustekinumab

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Hjælpesoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), saccharose, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte  
90 mg/1 ml  
1 fyldt injektionssprøjte

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Må ikke rystes.  
Subkutan anvendelse.  
Til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP  
Skriv dato for udtagelse af køleskab

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

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

Kan opbevares ved stuetemperatur (op til 30 °C) i en enkelt periode på op til 1 måned, men ikke længere end til den oprindelige udløbsdato.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1858/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Eksunbi 90 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC

SN

NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****DEN FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTES ETIKET (90 mg)****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Eksunbi 90 mg injektion  
ustekinumab  
s.c.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

90 mg/1 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Eksunbi 130 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning ustekinumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der får medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse af Eksunbi
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eksunbi
3. Sådan skal du bruge Eksunbi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

## 1. Virkning og anvendelse

### Virkning

Eksunbi indeholder det aktive stof ustekinumab, et antistof, der er fremstillet ud fra en enkelt klonet celle (monoklonalt). Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og bindes specifikt til visse proteiner i kroppen.

Eksunbi tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes immunsuppressiva. Disse lægemidler virker ved at svække dele af immunsystemet.

### Anvendelse

Eksunbi bruges til at behandle følgende betændelseslignende (inflammatoriske) sygdomme:

- Moderat til svær Crohns sygdom hos voksne
- Moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne

### Crohns sygdom

Crohns sygdom er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Eksunbi for at reducere symptomerne på din sygdom.

### Colitis ulcerosa

Colitis ulcerosa er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Eksunbi for at reducere symptomerne på din sygdom.



## 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eksunbi

### Du må ikke få Eksunbi

- **hvis du er allergisk over for ustekinumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eksunbi (angivet i afsnit 6).
- **hvis du har en aktiv infektion**, som din læge anser for at være betydningsfuld.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at få Eksunbi.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Eksunbi. Lægen vil tjekke dit helbred før behandling. Sørg for at fortælle lægen om enhver sygdom, du måtte have, før behandling. Kontakt også lægen, hvis du for nylig har været i nærheden af en person, der kunne have tuberkulose. Lægen vil så undersøge dig og teste dig for tuberkulose, før du får Eksunbi. Hvis din læge mener, at du har risiko for at få tuberkulose, kan du få medicin til at behandle det.

### Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger

Eksunbi kan give alvorlige bivirkninger, der kan omfatte allergiske reaktioner og infektioner. Vær opmærksom på visse tegn på sygdom, mens du får Eksunbi. Se listen over alle disse bivirkninger under "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

### Kontakt lægen, før du får Eksunbi:

- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion** på ustekinumab. Er du i tvivl, så spørg din læge.
- **Hvis du har haft kræft.** Immunsuppressiva som ustekinumab svækker dele af immunsystemet. Dette kan øge risikoen for kræft.
- **Hvis du er blevet behandlet for psoriasis med andre biologiske lægemidler (et lægemiddel, der er fremstillet ud fra en biologisk kilde, og som normalt gives som en indsprøjtning)** – kan risikoen for kræft være forhøjet.
- **Hvis du har eller for nylig har haft en infektion, eller hvis du har unormale åbninger i huden (fistler).**
- **Hvis du har fået nye skader i huden eller forandringer** i områder med psoriasis eller på normal hud.
- **Hvis du får anden behandling for psoriasis og/eller psoriasisartrit** – såsom et andet immunsuppressivum eller lysbehandling (når kroppen behandles med en type ultraviolet (UV) lys). Disse behandlinger kan også svække dele af immunsystemet. Samtidig brug af disse behandlinger og ustekinumab er ikke undersøgt. Det er muligt, at det øger risikoen for sygdomme, der forbindes med et svækket immunsystem.
- **Hvis du får eller tidligere har fået injektionsbehandling mod allergi** – det vides ikke, om ustekinumab kan påvirke disse behandlinger.
- **Hvis du er over 65 år** – i så fald kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at få Eksunbi, hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Visse patienter har oplevet lupus-lignende reaktioner, herunder kutan lupus eller lupus-lignende syndrom, under behandlingen med ustekinumab. Tal straks med din læge, hvis du oplever et rødt, hævet, skællende udslæt, sommetider med en mørkere kant, i områder af huden, der er udsat for sollys, eller hvis du samtidig har ledsmerter.

### Hjerteanfald og stroke

Hjerteanfald og stroke har været set i forsøg med patienter med psoriasis, som blev behandlet med ustekinumab. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine risikofaktorer for hjertesygdom og stroke for at sikre, at disse behandles på passende vis. Du skal øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis du oplever smerter i brystet, kraftsløshed eller en unormal fornemmelse i den ene side af kroppen, asymmetrisk

ansigt eller tale- eller synsforstyrrelser.

### **Børn og unge**

Det frarådes at give ustekinumab til børn under 18 år med Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin eller vacciner sammen med Eksunbi**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet:

- Hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.
- Hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination. Visse typer vaccine (levende vacciner) må ikke gives, mens du er i behandling med Eksunbi.
- Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, skal du fortælle dit barns læge om din behandling med Eksunbi, før barnet bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose). Levende vacciner frarådes til dit barn i de første tolv måneder efter fødslen, hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

### **Graviditet og amning**

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Der er ikke set en øget risiko for fødselsdefekter hos børn, der har været udsat for ustekinumab i livmoderen. Der er dog begrænset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinder. Det er derfor bedst at lade være med at bruge ustekinumab under graviditet.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger ustekinumab og i mindst 15 uger efter den sidste behandling med ustekinumab.
- Ustekinumab kan blive overført til det ufødte barn via moderkagen. Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion.
- Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til dit barns læger og andet sundhedspersonale, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, frarådes det, at dit barn bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose) i de første tolv måneder efter fødslen, medmindre dit barns læge anbefaler andet.
- Ustekinumab kan passere over i modermælken i meget små mængder. Tal med din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med din læge skal du beslutte, om du skal amme eller bruge ustekinumab – du må ikke begge dele.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Ustekinumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### **Eksunbi indeholder natrium**

Eksunbi indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit. Inden du får Eksunbi, blandes det dog med en opløsning, som indeholder natrium. Tal med lægen, hvis du er på en saltfattig diæt.

### **Eksunbi indeholder polysorbat 80 (E433)**

Dette lægemiddel indeholder 10,4 mg polysorbat 80 (E433) pr. hætteglas (30 ml), svarende til 10,4 mg/26 ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## **3. Sådan skal du bruge Eksunbi**

Eksunbi er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge med erfaring i at diagnosticere og behandle Crohns sygdom eller colitis ulcerosa.

Efter fortynding vil du få Eksunbi 130 mg koncentrat til infusionsvæske af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion) i løbet af mindst en time. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og om den opfølgende kontrol.

### Hvor meget Eksunbi skal du have

Lægen beslutter, hvor meget Eksunbi du skal have og i hvor lang tid.

### Voksne på 18 år og derover

- Lægen vil fastlægge den anbefalede intravenøse dosis til dig ud fra din kropsvægt.

Din kropsvægt	Dosis
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Efter den indledende intravenøse dosis skal du have den næste dosis Eksunbi 90 mg som en indsprøjtning under huden (subkutan injektion) 8 uger senere og dernæst hver 12. uge.

### Sådan får du Eksunbi

- Ved behandling af Crohns sygdom eller colitis ulcerosa vil du få den første dosis Eksunbi af lægen som et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion).

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at få Eksunbi.

### Hvis du har glemt at bruge Eksunbi

Kontakt lægen, hvis du glemmer eller ikke når aftalen hos lægen, hvor du skal have din dosis.

### Hvis du holder op med at bruge Eksunbi

Det er ikke farligt at holde op med at få ustekinumab, men hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Alvorlige bivirkninger

Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der kan kræve omgående behandling.

#### **Allergiske reaktioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen eller skadestue, hvis du bemærker nogle af følgende tegn:**

- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er sjældne hos personer, der bruger ustekinumab (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere). Tegnene omfatter:
  - besvær med at trække vejret eller synke
  - lavt blodtryk, som kan give svimmelhed eller omtågethed
  - hævelser i ansigt, læber, mund eller svælg.
- Almindelige tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt og nældefeber (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

**Infusionsrelaterede reaktioner – ved behandling for Crohns sygdom eller colitis ulcerosa vil du få den første dosis ustekinumab som et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Nogle patienter har fået alvorlige allergiske reaktioner under infusionen.**

**I sjældne tilfælde er der blevet indberettet allergiske lungereaktioner og lungebetændelse hos patienter, der fik ustekinumab. Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer som for eksempel hoste, åndenød og feber.**

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen måske beslutte, at du ikke må få Eksunbi igen.

**Infektioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende tegn:**

- Næse- og halsinfektioner og forkølelser er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere).
- Brystinfektioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Betændelse i vævet under huden (cellulitis) er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).
- Helvedesild (et smertefuldt udslæt med blærer) er ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Ustekinumab kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan blive alvorlige og kan omfatte infektioner, der skyldes virusser, svampe, bakterier (herunder tuberkulose) eller parasitter, herunder infektioner, som hovedsagelig forekommer hos personer med svækket immunforsvar (opportunistiske infektioner). Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i hjerne (encephalitis, meningitis), lunger og øjne hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab.

Vær opmærksom på tegn på infektion, når du bruger ustekinumab. De kan omfatte:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved, vægttab
- træthedsfølelse, kortåndethed, vedvarende hoste
- varm, rød eller smertefuld hud eller et smertefuldt udslæt med blærer
- svien ved vandladning
- diarré
- synsforstyrrelser eller synstab
- hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af disse tegn på infektion. De kan være tegn på infektioner som brystinfektioner, hudinfektioner, helvedesild eller opportunistiske infektioner, som kan medføre alvorlige komplikationer. Fortæl det til lægen, hvis du får en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage. Din læge kan beslutte, at du ikke må få ustekinumab, før infektionen er væk. Fortæl også din læge, hvis du har åbne rifter eller sår, da der kan gå betændelse i dem.

**Hudafskalning – øget rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen kan være symptomer på sygdommene erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis, som er alvorlige hudsygdomme. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker et af disse tegn.**

## **Andre bivirkninger**

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kløe
- Ryg-, muskel- eller ledsmerter
- Ondt i halsen

- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Bihulebetændelse

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

- Infektion i tænderne
- Svampeinfektion i skeden
- Depression
- Tilstoppet næse
- Blødning, blå mærker, hård hud, hævelser og kløe på injektionsstedet
- Følelse af svaghed
- Hængende øjenlåg og slappe muskler i den ene side af ansigtet (ansigtslammelse eller Bells parese), sædvanligvis forbigående.
- Forandringer i psoriasis med rødme og nye bittesmå gule eller hvide blærer i huden, somme tider med feber (pustuløs psoriasis)
- Hudafskalning (hudeksfoliation)
- Acne

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 brugere):

- Rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen, som kan klø eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis). Somme tider udvikles der lignende symptomer som en naturlig ændring i symptomerne på psoriasis (erythroderm psoriasis).
- Betændelse i små blodkar, hvilket kan føre til et hududslæt med små røde eller lilla knopper, feber eller ledsmerter (vaskulitis).

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10000 brugere):

- Blærer på huden, som kan være røde, kløende og smertefulde (bulløs pemphigoid).
- Kutan lupus eller lupus-lignende syndrom (rødt, hævet, skællende udslæt på områder af huden, der er udsat for sollys, eventuelt med samtidige ledsmerter).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Eksunbi 130 mg koncentrat til infusionsvæske gives på et hospital eller en klinik, og patienterne skal ikke opbevare eller håndtere det.
- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte det mod lys.
- Ryst ikke hætteglasset med Eksunbi. Langvarig, voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet.

### Brug ikke Eksunbi

- efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis væsken er misfarvet, uklar, eller der flyder fremmedlegemer i den (se afsnit 6 "Udseende og pakningsstørrelser").
- hvis du ved eller tror, at Eksunbi er blevet udsat for ekstreme temperaturer ved en fejltagelse (f.eks. frost eller varme).
- hvis produktet er blevet rystet voldsomt.
- hvis forseglingen er brudt.

Eksunbi er kun til engangsbrug. Eventuelt fortyndet infusionsvæske eller ikke anvendt medicin, der er tilbage i hætteglasset, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Eksunbi indeholder:

- Aktivt stof: Ustekinumab. Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, methionin, disodium edetate, saccharose, polysorbat 80 (E 433), vand til injektionsvæske.

### Udseende og pakningsstørrelser

Eksunbi er et klart, farveløst til lyst gult koncentrat til infusionsvæske. Det udleveres i en karton, der indeholder 1 dosis i et 30 ml-hætteglas af glas. Hvert hætteglas indeholder 130 mg ustekinumab i 26 ml koncentrat til infusionsvæske.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Samsung Bioepis NL. B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

#### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

#### **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

#### **Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

#### **Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

#### **Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

#### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

#### **Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

#### **Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

#### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

#### **Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 000 86 00

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
Tel: +371 67 892 006

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 29 02

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 400

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY.**

**Yderligere kilder til information**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

**Sporbarhed:**

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

**Fortyndingsinstruktioner:**

Eksunbi koncentrat til infusionsvæske, skal fortyndes, klargøres og infunderes af sundhedspersonale under anvendelse af aseptisk teknik.

1. Beregn dosis og det nødvendige antal Eksunbi-hætteglas på basis af patientens vægt (se pkt. 3, tabel 1). Hvert 26 ml hætteglas med Eksunbi indeholder 130 mg ustekinumab.
2. Udtag og kassér det volumen natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) infusionsvæske, opløsning fra infusionsposen med 250 ml, som svarer til det volumen Eksunbi der skal anvendes. (kassér 26 ml natriumchlorid for hvert hætteglas med Eksunbi, for 2 hætteglas kasseres 52 ml, for 3 hætteglas kasseres 78 ml, for 4 hætteglas kasseres 104 ml). Alternativt kan en 250 ml infusionspose indeholdende 0,45% natriumchlorid-opløsning, USP, anvendes.
3. Udtag 26 ml Eksunbi fra hvert hætteglas og fjør det til 250 ml-infusionsposen. Det endelige volumen i infusionsposen skal være 250 ml. Bland forsigtigt.
4. Inspicér den fortyndede infusionsvæske visuelt inden infusion. Infusionsvæsken må ikke anvendes, hvis der observeres uigennemsigtige partikler, misfarvning eller fremmedlegemer.

5. Administrer infusionsvæsken over en periode på mindst en time. Infusionen skal være gennemført senest 72 timer efter fortynding i infusionsposen. Om nødvendigt kan den fortyndede infusionsvæske opbevares ved 2 °C til 8 °C i op til 1 måned og ved stuetemperatur op til 30 °C i yderligere 72 timer efter udtagelse af køleskab, inklusive infusionsperioden.
6. Anvend kun et infusionssæt med et in-line sterilt, pyrogenfrit filter med minimal proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
7. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug, og ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

#### Opbevaring

Den fortyndede infusionsvæske kan opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i op til 72 timer inklusive infusionsperiode. Den fortyndede infusionsvæske kan om nødvendigt opbevares ved 2 °C til 8 °C i op til en måned og ved stuetemperatur op til 30 °C i yderligere 72 timer efter udtagelse af køleskab, inklusive infusionsperioden. Må ikke nedfryses.



## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Eksunbi 45 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte ustekinumab**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

**Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager medicinen. Forældre eller omsorgspersoner, som skal give Eksunbi til et barn, skal læse indlægssedlen grundigt.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eksunbi
3. Sådan skal du bruge Eksunbi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

#### **Virkning**

Eksunbi indeholder det aktive stof ustekinumab, et antistof, der er fremstillet ud fra en enkelt klonet celle (monoklonalt). Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og bindes specifikt til visse proteiner i kroppen.

Eksunbi tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes immunsuppressiva. Disse lægemidler virker ved at svække dele af immunsystemet.

#### **Anvendelse**

Eksunbi bruges til at behandle følgende betændelseslignende tilstande:

- Plaque-psoriasis hos voksne og børn på 6 år og derover
- Psoriasisartrit hos voksne
- Moderat til svær Crohns sygdom hos voksne
- Moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne

#### **Plaque-psoriasis**

Plaque-psoriasis er en hudsygdom, der giver en betændelseslignende tilstand (inflammation) i huden og neglene. Eksunbi mindsker inflammationen og andre tegn på sygdommen.

Eksunbi bruges til voksne med moderat til svær plaque-psoriasis, der ikke kan bruge ciclosporin, methotrexat eller lysbehandling, eller i tilfælde, hvor disse behandlinger ikke virker.

Eksunbi bruges til børn og unge på 6 år og derover med moderat til svær plaque-psoriasis, som ikke tåler lysbehandling eller andre systemiske behandlinger, eller hvis disse behandlinger ikke virker.

### **Psoriasisartrit**

Psoriasisartrit er en betændelseslignende tilstand i leddene, der sædvanligvis ledsages af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke opnår tilstrækkelig virkning af disse lægemidler, kan du få Eksunbi:

- for at reducere symptomerne på sygdommen
- for at forbedre din fysiske funktion
- for at forhale ledsader.

### **Crohns sygdom**

Crohns sygdom er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Eksunbi for at reducere symptomerne på din sygdom.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Eksunbi for at reducere symptomerne på din sygdom.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eksunbi**

### **Brug ikke Eksunbi**

- **hvis du er allergisk over for ustekinumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eksunbi (angivet i afsnit 6).
- **hvis du har en aktiv infektion**, som din læge anser for at være betydningsfuld.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Eksunbi.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Eksunbi. Lægen vil tjekke dit helbred før hver behandling. Sørg for at fortælle lægen om enhver sygdom, du måtte have, før hver behandling. Kontakt også lægen, hvis du for nylig har været i nærheden af en person, der kunne have tuberkulose. Lægen vil så undersøge dig og teste dig for tuberkulose, før du får Eksunbi. Hvis din læge mener, at du har risiko for at få tuberkulose, kan du få medicin til at behandle det.

### **Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger**

Eksunbi kan give alvorlige bivirkninger, der kan omfatte allergiske reaktioner og infektioner. Vær opmærksom på visse tegn på sygdom, mens du bruger Eksunbi. Se listen over alle disse bivirkninger under "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

### **Kontakt lægen, før du bruger Eksunbi:**

- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion** på ustekinumab. Er du i tvivl, så spørg din læge.
- **Hvis du har haft kræft.** Immunsuppressiva som ustekinumab svækker dele af immunsystemet. Dette kan øge risikoen for kræft.
- **Hvis du er blevet behandlet for psoriasis med andre biologiske lægemidler (et lægemiddel, der er fremstillet ud fra en biologisk kilde, og som normalt gives som en indsprøjtning)** – kan risikoen for kræft være forhøjet.
- **Hvis du har eller for nylig har haft en infektion.**
- **Hvis du har fået nye skader i huden eller forandringer** i områder med psoriasis eller på normal hud.

- **Hvis du får anden behandling for psoriasis og/eller psoriasisartrit** – såsom et andet immunsuppressivum eller lysbehandling (når kroppen behandles med en type ultraviolet (UV) lys). Disse behandlinger kan også svække dele af immunsystemet. Samtidig brug af disse behandlinger og ustekinumab er ikke undersøgt. Det er muligt, at det øger risikoen for sygdomme, der forbindes med et svækket immunsystem.
- **Hvis du får eller tidligere har fået injektionsbehandling mod allergi** – det vides ikke, om ustekinumab kan påvirke disse behandlinger.
- **Hvis du er over 65 år** – i så fald kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Eksunbi, hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Visse patienter har oplevet lupus-lignende reaktioner, herunder kutan lupus eller lupus-lignende syndrom, under behandlingen med ustekinumab. Tal straks med din læge, hvis du oplever et rødt, hævet, skællende udslæt, sommetider med en mørkere kant, i områder af huden, der er udsat for sollys, eller hvis du samtidig har ledsmerter.

### **Hjerteanfald og stroke**

Hjerteanfald og stroke har været set i forsøg med patienter med psoriasis, som blev behandlet med ustekinumab. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine risikofaktorer for hjertesygdom og stroke for at sikre, at disse behandles på passende vis. Du skal øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis du oplever smerter i brystet, kraftsløshed eller en unormal fornemmelse i den ene side af kroppen, asymmetrisk ansigt eller tale- eller synsforstyrrelser.

### **Børn og unge**

Det frarådes at give ustekinumab til børn under 6 år med psoriasis eller børn under 18 år med psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler eller vacciner sammen med Eksunbi**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet:

- Hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination. Visse typer vaccine (levende vacciner) må ikke gives, mens du er i behandling med Eksunbi.
- Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, skal du fortælle dit barns læge om din behandling med Eksunbi, før barnet bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose). Levende vacciner frarådes til dit barn i de første tolv måneder efter fødslen, hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

### **Graviditet og amning**

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Der er ikke set en øget risiko for fødselsdefekter hos børn, der har været udsat for ustekinumab i livmoderen. Der er dog begrænset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinder. Det er derfor bedst at lade være med at bruge ustekinumab under graviditet.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger ustekinumab og i mindst 15 uger efter den sidste behandling med ustekinumab.
- Eksunbi kan blive overført til det ufødte barn via moderkagen. Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion.
- Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til dit barns læger og andet sundhedspersonale, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, frarådes det, at dit barn bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose) i de første tolv måneder efter fødslen, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

- Ustekinumab kan passere over i modermælken i meget små mængder. Tal med din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med din læge skal du beslutte, om du skal amme eller bruge ustekinumab – du må ikke gøre begge dele.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Ustekinumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### **Eksunbi indeholder polysorbat 80 (E433)**

Dette lægemiddel indeholder 0,02 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt injektionssprøjte (1 ml), svarende til 0,02 mg/0,5 ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## **3. Sådan skal du bruge Eksunbi**

Eksunbi er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge med erfaring i at behandle de sygdomme som Eksunbi er beregnet til.

Brug altid Eksunbi nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og opfølgende kontrol.

### **Hvor meget Eksunbi skal du have**

Lægen beslutter, hvor meget Eksunbi du har brug for og i hvor lang tid.

### **Voksne på 18 år og derover**

#### **Psoriasis og/eller psoriasisartrit**

- Den anbefalede startdosis er 45 mg Eksunbi. Patienter, som vejer mere end 100 kilogram (kg), kan starte på en dosis på 90 mg i stedet for 45 mg.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 12. uge. De efterfølgende doser er sædvanligvis de samme som startdosen.

#### **Crohns sygdom eller colitis ulcerosa**

- Under behandlingen gives den første dosis på ca. 6 mg/kg Eksunbi af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis få du den næste dosis på 90 mg Eksunbi efter 8 uger og derefter hver 12. uge som en injektion under huden ('subkutan').
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Eksunbi hver 8. uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

### **Børn og unge på 6 år og derover**

#### **Psoriasis**

- Eksunbi er ikke indiceret til pædiatriske plaque-psoriasispatienter, der vejer mindre end 60 kg, da Eksunbi kun er tilgængelig som 45 mg og 90 mg fyldt injektionssprøjte til subkutan injektion. Det er derfor ikke muligt at administrere Eksunbi til patienter, der har brug for mindre end en fuld dosis på 45 mg. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør der i stedet anvendes et andet ustekinumab-produkt, 45 mg injektionsvæske, opløsning i hætteglas, der muliggør vægtbaseret dosering.
- Lægen vil fastlægge den rigtige dosis til dig, herunder den mængde (det volumen) af Eksunbi, der skal injiceres for at give den rigtige dosis. Den rigtige dosis til dig afhænger af din kropsvægt på det tidspunkt, hvor den enkelte dosis gives.
- Hvis du vejer 60 kg – 100 kg, er den anbefalede dosis 45 mg Eksunbi.
- Hvis du vejer over 100 kg, er den anbefalede dosis 90 mg Eksunbi.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og derefter hver 12. uge.

### **Sådan får du Eksunbi**

- Eksunbi gives som indsprøjtning (injektion) under huden (subkutan). I begyndelsen af

- behandlingen kan Eksunbi indsprøjtes (injeceres) af en læge eller sygeplejerske.
- Du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer Eksunbi. I så fald vil du få undervisning i, hvordan du skal gøre dette.
- Nærmere instruktioner i at give Eksunbi finder du under "Vejledning i injektion" sidst i denne indlægsseddel.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

#### **Hvis du har brugt for meget Eksunbi**

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har brugt eller fået for meget Eksunbi. Tag æsken med, selv hvis den er tom.

#### **Hvis du har glemt at bruge Eksunbi**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du glemmer en dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at bruge Eksunbi**

Det er ikke farligt at holde op med at bruge ustekinumab. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer dog komme tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### **Alvorlige bivirkninger**

Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der kan kræve omgående behandling.

#### **Allergiske reaktioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen eller skadestue, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.**

- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er sjældne hos personer, der bruger ustekinumab (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere). Tegnene omfatter:
  - besvær med at trække vejret eller synke
  - lavt blodtryk, som kan give svimmelhed eller omtågethed
  - hævelser i ansigt, læber, mund eller svælg.
- Almindelige tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt og nældefeber (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

#### **I sjældne tilfælde er der blevet indberettet allergiske lungereaktioner og lungebetændelse hos patienter, der fik ustekinumab. Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer som for eksempel hoste, åndenød og feber.**

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen måske beslutte, at du ikke må få Eksunbi igen.

#### **Infektioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.**

- Næse- og halsinfektioner og forkølelser er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere).
- Brystinfectioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Betændelse i vævet under huden (cellulitis) er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Helvedesild (et smertefuldt udslæt med blærer) er ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Ustekinumab kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan blive

alvorlige og kan omfatte infektioner, der skyldes virusser, svampe, bakterier (herunder tuberkulose) eller parasitter, herunder infektioner, som hovedsagelig forekommer hos personer med svækket immunforsvar (opportunistiske infektioner). Der er rapporteret om opportunistiske infektioner i hjerne (encephalitis, meningitis), lunger og øjne hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab.

Vær opmærksom på tegn på infektion, når du bruger ustekinumab. De kan omfatte:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved, vægttab
- træthedsfølelse, kortåndethed, vedvarende hoste
- varm, rød eller smertefuld hud eller et smertefuldt udslæt med blærer
- svien ved vandladning
- diarré
- synsforstyrrelser eller synstab
- hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af disse tegn på infektion. De kan være tegn på infektioner som brystinfektioner, hudinfektioner, helvedesild eller opportunistiske infektioner, som kan medføre alvorlige komplikationer. Fortæl det til lægen, hvis du får en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage. Din læge kan beslutte, at du ikke må få ustekinumab, før infektionen er væk. Fortæl også din læge, hvis du har åbne rifter eller sår, da der kan gå betændelse i dem.

**Hudafskalning – øget rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen kan være symptomer på sygdommene erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis, som er alvorlige hudsygdomme. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker et af disse tegn.**

## Andre bivirkninger

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kløe
- Ryg-, muskel- eller ledsmerter
- Ondt i halsen
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Bihulebetændelse

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

- Infektion i tænderne
- Svampeinfektion i skeden
- Depression
- Tilstoppet næse
- Blødning, blå mærker, hård hud, hævelser og kløe på injektionsstedet
- Følelse af svaghed
- Hængende øjenlåg og slappe muskler i den ene side af ansigtet (ansigtslammelse eller Bells parese), sædvanligvis forbigående.
- Forandringer i psoriasis med rødme og nye bittesmå gule eller hvide blærer i huden, somme tider med feber (pustuløs psoriasis)
- Hudafskalning (hudeksfoliation)
- Acne

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere):

- Rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen, som kan klø eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis). Somme tider udvikles der lignende symptomer som en naturlig ændring i symptomerne på psoriasis (erythroderm psoriasis).
- Betændelse i små blodkar, hvilket kan føre til et hududslæt med små røde eller lilla knopper, feber eller ledsmerter (vaskulitis).

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 brugere):

- Blærer på huden, som kan være røde, kløende og smertefulde (bulløs pemphigoid).
- Kutan lupus eller lupus-lignende syndrom (rødt, hævet, skællende udslæt på områder af huden, der er udsat for sollys, eventuelt med samtidige ledsmerter).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte det mod lys.
- Hvis det er nødvendigt, kan den enkelte fyldte Eksunbi-injektionssprøjte også opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt periode på maksimalt 1 måned i den oprindelige karton for at beskytte mod lys. Anfør den dato, hvor den fyldte sprøjte tages ud af køleskabet første gang i felterne på den ydre karton. Ved afslutningen af denne periode kan produktet lægges tilbage i køleskabet igen. Kasser sprøjten, hvis den ikke bruges inden for 1 måned ved opbevaring ved stuetemperatur, eller hvis den oprindelige udløbsdato er nået, afhængigt af hvilken dato, der kommer først.
- Ryst ikke den fyldte Eksunbi-injektionssprøjte. Langvarig, voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet.

### Brug ikke lægemidlet

- efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis væsken er misfarvet, uklar, eller der flyder fremmedlegemer i den (se afsnit 6 "Udseende og pakningsstørrelser").
- hvis du ved eller tror, at Eksunbi er blevet udsat for ekstreme temperaturer ved en fejltagelse (f.eks. frost eller varme).
- hvis produktet er blevet rystet voldsomt.

Eksunbi er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt medicin, der er tilbage i sprøjten, skal bortskaffes. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Eksunbi indeholder:

- Aktivt stof: Ustekinumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), saccharose, vand til injektionsvæsker.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Eksunbi er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske. Opløsningen kan indeholde enkelte små gennemsigtige eller hvide proteinpartikler. Den udleveres i en karton, der indeholder 1 dosis i en 1 ml fyldt injektionssprøjte af glas. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injektionsvæske.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Samsung Bioepis NL. B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

#### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

#### **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

#### **Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

#### **Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

#### **Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

#### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

#### **Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

#### **Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

#### **España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

#### **Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 000 86 00

#### **France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

#### **România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

#### **Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

#### **Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 29 02



**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 400

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
Tel: +371 67 892 006

**Sporbarhed:**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY**

**Yderligere kilder til information**

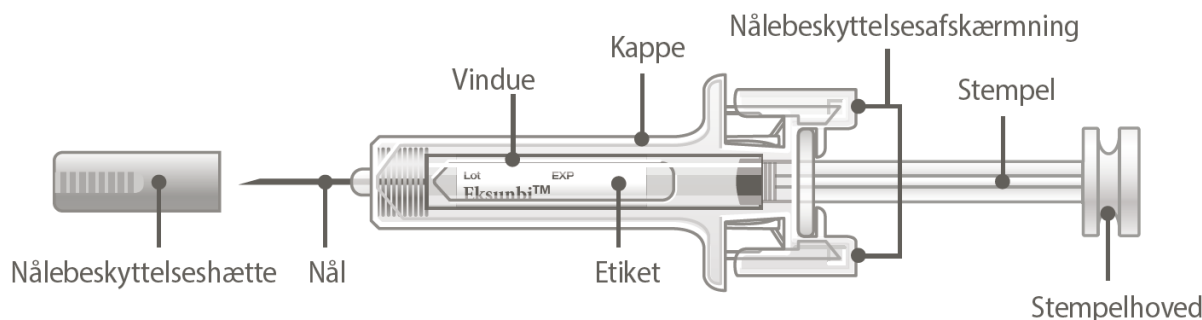
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu/>.

## Vejledning i injektion

Når behandlingen påbegyndes, vil din læge eller sygeplejerske hjælpe dig med den første injektion (indsprøjtning). Men du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer (indsprøjter) Eksunbi. Hvis dette er tilfældet, vil du få undervisning i, hvordan du injicerer Eksunbi. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

- Bland ikke Eksunbi med andre væsker til injektion
- Ryst ikke den fyldte Eksunbi-injektionssprøjte. Voldsom rysten kan ødelægge medicinen. Brug ikke medicinen, hvis den er blevet rystet voldsomt.

Figur 1 viser, hvordan den fyldte injektionssprøjte ser ud.



Figur 1

### 1. Kontrollér antallet af fyldte injektionssprøjter og forbered udstyret:

Forberedelse til anvendelse af den fyldte injektionssprøjte

- Tag de(n) fyldte injektionssprøjte(r) ud af køleskabet. Lad den fyldte injektionssprøjte stå uden for kartonen i ca. en halv time. Derved får væsken en passende temperatur til injektion (stuetemperatur). Opvarm ikke den fyldte sprøjte på nogen anden måde (varm den f.eks. ikke i en mikrobølgeovn eller i varmt vand). Fjern ikke sprøjtes nålbeskyttelseshætte, mens væsken får lov til at få stuetemperatur.
- Hold om kappen på den fyldte injektionssprøjte med den beskyttede nål opad.
- Hold ikke om stempelhovedet, stemplet, nålbeskyttelsesafskærmningen eller nålbeskyttelseshætten.
- Træk ikke tilbage i stemplet på noget tidspunkt.
- Fjern ikke nålbeskyttelseshætten fra den fyldte injektionssprøjte, før du bliver instrueret om det.

Kontrollér de(n) fyldte injektionssprøjte(r) for at sikre

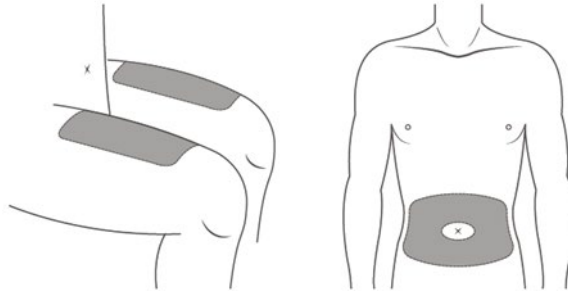
- at antallet af fyldte injektionssprøjter og styrken er korrekt.
  - Hvis din dosis er 45 mg, skal du have én 45 mg fyldt Eksunbi-injektionssprøjte.
  - Hvis din dosis er 90 mg, skal du have to 45 mg fyldte Eksunbi-injektionssprøjter, og du skal give dig selv to injektioner. Vælg to forskellige steder for disse injektioner (f.eks. en injektion i det højre lår og den anden injektion i det venstre lår), og foretag injektionerne lige efter hinanden.
- at det er den rigtige medicin
- at udløbsdatoen ikke er overskredet
- at den fyldte injektionssprøjte ikke er beskadiget
- at opløsningen i den fyldte injektionssprøjte er klar, og at den er farveløs til svagt gul
- at opløsningen i den fyldte injektionssprøjte ikke er misfarvet eller uklar, og at den ikke indeholder fremmede partikler
- at opløsningen i den fyldte injektionssprøjte ikke er frosset.

Find alt det frem, som du har brug for, og læg det ud på en ren overflade. Det omfatter desinficerende servietter, en vattot eller et stykke gaze og en affaldsbeholder til skarpe genstande.

## 2. Vælg og forbered injektionsstedet:

Vælg et injektionssted (se figur 2).

- Eksunbi gives som injektion under huden (subkutan).
- Gode steder til injektionen er øverste del af låret eller omkring maven (abdomen) mindst 5 cm fra navlen.
- Hvis det er muligt, skal du undgå at bruge hudområder med tegn på psoriasis.
- Hvis der er en, der vil hjælpe med at give dig injektionen, kan han eller hun også vælge overarmene som injektionssted.



\*Grå områder er anbefalede injektionssteder

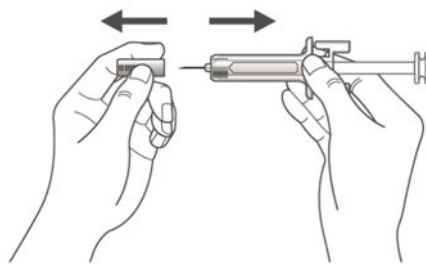
Figur 2

### Forbered injektionsstedet

- Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
- Tør injektionsstedet af med en desinficerende serviet.
- **Rør ikke** dette område igen, før du har taget injektionen.
- Pust eller blæs **ikke** på det rene område.

## 3. Fjern nålebeskyttelseshætten (se figur 3):

- Nålebeskyttelseshætten må **ikke** fjernes, før du er klar til at injicere dosis.
- Tag den fyldte injektionssprøjte op. Hold om sprøjtens kappe med én hånd.
- Træk nålebeskyttelseshætten lige af og smid den væk. Rør ikke ved stempellet, mens du gør det.



Figur 3

- Du vil måske bemærke en luftboble i den fyldte injektionssprøjte eller en dråbe væske ved spidsen af nålen. Begge dele er normalt, og de behøver ikke fjernes.
- Rør ikke nålen, og lad den ikke berøre nogen overflade.
- Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis den tabes, uden at nålebeskyttelseshætten er på. Hvis det sker, så kontakt din læge eller apotekspersonalet.
- Foretag injektionen straks efter at have fjernet nålebeskyttelseshætten.

## 4. Injicer dosis:

- Hold den fyldte sprøjte mellem langfingeren og pegefingeren på den ene hånd, og placér tommelfingeren på toppen af stempelhovedet. Brug den anden hånd til forsigtigt at klemme den rengjorte hud mellem tommel- og pegefinger. Du skal ikke presse hårdt.

- Træk ikke tilbage i stemplet på noget tidspunkt.
- Tryk nålen igennem huden så langt, som den kan, med en enkelt, hurtig bevægelse (se figur 4).



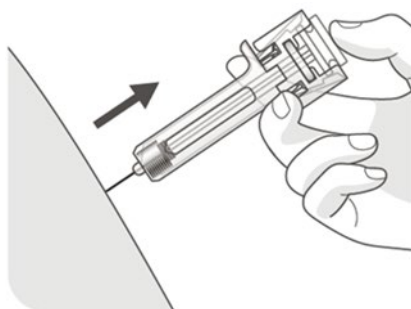
Figur 4

- Injicer al medicinen ved at trykke stemplet ind, indtil stempelhovedet er helt nede mellem nålebeskyttelsesafskærmningsvingerne (se figur 5).



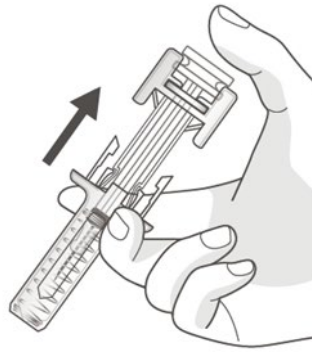
Figur 5

- Når stemplet er trykket så langt ind, som det kan, fortsæt da med at holde trykket på stempelhovedet, tag nålen ud og slip huden (se figur 6).



Figur 6

- Fjern langsomt tommelfingeren fra stempelhovedet, og lad den tomme sprøjte bevæge sig op, indtil hele nålen er dækket af nålebeskyttelsesafskærmningen, som vist på figur 7.



Figur 7

**5. Efter injektionen:**

- Tryk en desinficerende serviet på injektionsstedet i et par sekunder efter injektionen.
- Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Det er normalt.
- Du kan presse en vattot eller et stykke gaze på injektionsstedet og holde det der i 10 sekunder.
- Gnid ikke huden på injektionsstedet. Du kan dække injektionsstedet med et lille plaster, hvis det er nødvendigt.

**6. Bortskaffelse:**

- Brugte sprøjter skal anbringes i en punkterfri beholder beregnet til skarpe ting (se figur 8). Genbrug aldrig en sprøjte for din sikkerheds og dit helbreds skyld og af hensyn til andres sikkerhed. Beholderen med brugte sprøjter bortskaffes i henhold til lokale myndighedskrav.
- Desinficerende servietter og andre artikler kan bortskaffes gennem dagrenovationen.



Figur 8

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Eksunbi 90 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte ustekinumab**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

**Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager medicinen. Forældre eller omsorgspersoner, som skal give Eksunbi til et barn, skal læse indlægssedlen grundigt.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen:**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eksunbi
3. Sådan skal du bruge Eksunbi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **1. Virkning og anvendelse**

#### **Virkning**

Eksunbi indeholder det aktive stof ustekinumab, et antistof, der er fremstillet ud fra en enkelt klonet celle (monoklonalt). Monoklonale antistoffer er proteiner, som genkender og bindes specifikt til visse proteiner i kroppen.

Eksunbi tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes immunsuppressiva. Disse lægemidler virker ved at svække dele af immunsystemet.

#### **Anvendelse**

Eksunbi bruges til at behandle følgende betændelseslignende tilstande:

- Plaque-psoriasis hos voksne og børn på 6 år og derover
- Psoriasisartrit hos voksne
- Moderat til svær Crohns sygdom hos voksne
- Moderat til svær colitis ulcerosa hos voksne

#### **Plaque-psoriasis**

Plaque-psoriasis er en hudsygdom, der giver en betændelseslignende tilstand (inflammation) i huden og neglene. Eksunbi mindsker inflammationen og andre tegn på sygdommen.

Eksunbi bruges til voksne med moderat til svær plaque-psoriasis, der ikke kan bruge ciclosporin, methotrexat eller lysbehandling, eller i tilfælde, hvor disse behandlinger ikke virker.

Eksunbi bruges til børn og unge på 6 år og derover med moderat til svær plaque-psoriasis, som ikke tåler lysbehandling eller andre systemiske behandlinger, eller for hvem disse behandlinger ikke virker.

### **Psoriasisartrit**

Psoriasisartrit er en betændelseslignende tilstand i leddene, der sædvanligvis ledsages af psoriasis. Hvis du har aktiv psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke opnår tilstrækkelig virkning af disse lægemidler, kan du få Eksunbi:

- for at reducere symptomerne på sygdommen
- for at forbedre din fysiske funktion
- for at forhale ledsader.

### **Crohns sygdom**

Crohns sygdom er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Eksunbi for at reducere symptomerne på din sygdom.

### **Colitis ulcerosa**

Colitis ulcerosa er en betændelseslignende (inflammatorisk) sygdom i tarmen. Hvis du lider af colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Eksunbi for at reducere symptomerne på din sygdom.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Eksunbi**

### **Brug ikke Eksunbi**

- **hvis du er allergisk over for ustekinumab** eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eksunbi (angivet i afsnit 6).
- **hvis du har en aktiv infektion**, som din læge anser for at være betydningsfuld.

Hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig, så tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Eksunbi.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Eksunbi. Lægen vil tjekke dit helbred før hver behandling. Sørg for at fortælle lægen om enhver sygdom, du måtte have, før hver behandling. Kontakt også lægen, hvis du for nylig har været i nærheden af en person, der kunne have tuberkulose. Lægen vil så undersøge dig og teste dig for tuberkulose, før du får Eksunbi. Hvis din læge mener, at du har risiko for at få tuberkulose, kan du få medicin til at behandle det.

### **Vær opmærksom på alvorlige bivirkninger**

Eksunbi kan give alvorlige bivirkninger, der kan omfatte allergiske reaktioner og infektioner. Vær opmærksom på visse tegn på sygdom, mens du bruger Eksunbi. Se listen over alle disse bivirkninger under "Alvorlige bivirkninger" i afsnit 4.

### **Kontakt lægen, før du bruger Eksunbi:**

- **Hvis du nogensinde har haft en allergisk reaktion** på ustekinumab. Er du i tvivl, så spørg din læge.
- **Hvis du har haft kræft.** Immunsuppressiva som ustekinumab svækker dele af immunsystemet. Dette kan øge risikoen for kræft.
- **Hvis du er blevet behandlet for psoriasis med andre biologiske lægemidler (et lægemiddel, der er fremstillet ud fra en biologisk kilde, og som normalt gives som en indsprøjtning)** – kan risikoen for kræft være forhøjet.
- **Hvis du har eller for nylig har haft en infektion.**
- **Hvis du har fået nye skader i huden eller forandringer** i områder med psoriasis eller på normal hud.
- **Hvis du får anden behandling for psoriasis og/eller psoriasisartrit** – såsom et andet

immunsuppressivum eller lysbehandling (når kroppen behandles med en type ultraviolet (UV) lys). Disse behandlinger kan også svække dele af immunsystemet. Samtidig brug af disse behandlinger og ustekinumab er ikke undersøgt. Det er muligt, at det øger risikoen for sygdomme, der forbindes med et svækket immunsystem.

- **Hvis du får eller tidligere har fået injektionsbehandling mod allergi** – det vides ikke, om ustekinumab kan påvirke disse behandlinger.
- **Hvis du er over 65 år** – i så fald kan du være mere tilbøjelig til at få infektioner.

Tal med din læge eller apotekspersonalet, før du begynder at bruge Eksunbi, hvis du ikke er sikker på, om noget af ovenstående gælder for dig.

Visse patienter har oplevet lupus-lignende reaktioner, herunder kutan lupus eller lupus-lignende syndrom, under behandlingen med ustekinumab. Tal straks med din læge, hvis du oplever et rødt, hævet, skællende udslæt, sommetider med en mørkere kant, i områder af huden, der er udsat for sollys, eller hvis du samtidig har ledsmerter.

### **Hjerteanfald og stroke**

Hjerteanfald og stroke har været set i forsøg med patienter med psoriasis, som blev behandlet med ustekinumab. Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine risikofaktorer for hjertesygdom og stroke for at sikre, at disse behandles på passende vis. Du skal øjeblikkeligt søge lægehjælp, hvis du oplever smerter i brystet, kraftsløshed eller en unormal fornemmelse i den ene side af kroppen, asymmetrisk ansigt eller tale- eller synsforstyrrelser.

### **Børn og unge**

Det frarådes at give ustekinumab til børn under 6 år med psoriasis eller børn under 18 år med psoriasisartrit, Crohns sygdom eller colitis ulcerosa, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin eller vacciner sammen med Eksunbi**

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet:

- Hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage andre lægemidler.
- Hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination. Visse typer vaccine (levende vacciner) må ikke gives, mens du er i behandling med Eksunbi.
- Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, skal du fortælle dit barns læge om din behandling med Eksunbi, før barnet bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose). Levende vacciner frarådes til dit barn i de første tolv måneder efter fødslen, hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, medmindre dit barns læge anbefaler andet.

### **Graviditet og amning**

- Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Der er ikke set en øget risiko for fødselsdefekter hos børn, der har været udsat for ustekinumab i livmoderen. Der er dog begrænset erfaring med ustekinumab hos gravide kvinder. Det er derfor bedst at lade være med at bruge ustekinumab under graviditet.
- Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger ustekinumab og i mindst 15 uger efter den sidste behandling med ustekinumab.
- Eksunbi kan blive overført til det ufødte barn via moderkagen. Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, kan dit barn have en højere risiko for at få en infektion.
- Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, er det vigtigt, at du fortæller det til dit barns læger og andet sundhedspersonale, før barnet bliver vaccineret. Hvis du har fået Eksunbi, mens du var gravid, frarådes det, at dit barn bliver vaccineret, herunder med levende vacciner som for eksempel BCG-vaccine (der bruges til at forebygge tuberkulose) i de første tolv måneder efter fødslen, medmindre dit barns læge anbefaler andet.
- Ustekinumab kan passere over i modermælken i meget små mængder. Tal med din læge, hvis



du ammer eller planlægger at amme. Sammen med din læge skal du beslutte, om du skal amme eller bruge ustekinumab – du må ikke gøre begge dele.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Ustekinumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad arbejdssikkerheden eller evnen til at færdes sikkert i trafikken.

### **Eksunbi indeholder polysorbat 80 (E433)**

Dette lægemiddel indeholder 0,04 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt injektionssprøjte (1 ml), svarende til 0,04 mg/ml. Polysorbat(er) kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

## **3. Sådan skal du bruge Eksunbi**

Eksunbi er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge med erfaring i at behandle de sygdomme som Eksunbi er beregnet til.

Brug altid Eksunbi nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Tal med lægen om, hvornår du skal have dine injektioner og opfølgende kontrol.

### **Hvor meget Eksunbi skal du have**

Lægen beslutter, hvor meget Eksunbi du har brug for og i hvor lang tid.

### **Voksne på 18 år og derover**

#### **Psoriasis og/eller psoriasisartrit**

- Den anbefalede startdosis er 45 mg Eksunbi. Patienter, som vejer mere end 100 kilogram (kg), kan starte på en dosis på 90 mg i stedet for 45 mg.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 12. uge. De efterfølgende doser er sædvanligvis de samme som startdosen.

#### **Crohns sygdom eller colitis ulcerosa**

- Under behandlingen gives den første dosis på ca. 6 mg/kg Eksunbi af din læge gennem et drop i en blodåre i armen (intravenøs infusion). Efter den indledende dosis få du den næste dosis på 90 mg Eksunbi efter 8 uger og derefter hver 12. uge som en injektion under huden ('subkutan').
- Efter den første injektion under huden vil visse patienter muligvis få 90 mg Eksunbi hver 8. uge. Din læge beslutter, hvornår du skal have din næste dosis.

### **Børn og unge på 6 år og derover**

#### **Psoriasis**

- Eksunbi er ikke indiceret til pædiatriske plaque-psoriasispatienter, der vejer mindre end 60 kg, da Eksunbi kun er tilgængelig som 45 mg og 90 mg fyldt injektionssprøjte til subkutan injektion. Hvis en alternativ dosis er påkrævet, bør andre ustekinumab-produkter, der tilbyder en sådan mulighed, anvendes.
- Lægen vil fastlægge den rigtige dosis til dig, herunder den mængde (det volumen) af Eksunbi, der skal injiceres for at give den rigtige dosis. Den rigtige dosis til dig afhænger af din kropsvægt på det tidspunkt, hvor den enkelte dosis gives.
- Hvis du vejer mellem 60 kg og 100 kg er den anbefalede dosis 45 mg Eksunbi.
- Hvis du vejer over 100 kg, er den anbefalede dosis 90 mg Eksunbi.
- Efter startdosen skal du have den næste dosis 4 uger senere og derefter hver 12. uge.

### **Sådan får du Eksunbi**

- Eksunbi gives som indsprøjtning (injektion) under huden (subkutan). I begyndelsen af behandlingen kan Eksunbi indsprøjtes (injiceres) af en læge eller sygeplejerske.
- Du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer Eksunbi. I så fald vil du få undervisning i, hvordan du skal gøre dette.

- Nærmere instruktioner i at give Eksunbi finder du under "Vejledning i injektion" sidst i denne indlægsseddel.

Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

#### **Hvis du har brugt for meget Eksunbi**

Kontakt lægen, skadestuen eller apotekspersonalet, hvis du har brugt eller fået for meget Eksunbi. Tag æsken med, selv hvis den er tom.

#### **Hvis du har glemt at bruge Eksunbi**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du glemmer en dosis. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at bruge Eksunbi**

Det er ikke farligt at holde op med at bruge ustekinumab. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer dog komme tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Alvorlige bivirkninger**

Nogle patienter kan få alvorlige bivirkninger, der kan kræve omgående behandling.

##### **Allergiske reaktioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen eller skadestue, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.**

- Alvorlige allergiske reaktioner (anafylaksi) er sjældne hos personer, der bruger ustekinumab (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere). Tegnene omfatter:
  - besvær med at trække vejret eller synke
  - lavt blodtryk, som kan give svimmelhed eller omtågethed
  - hævelser i ansigt, læber, mund eller svælg.
- Almindelige tegn på en allergisk reaktion omfatter hududslæt og nældefeber (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

##### **I sjældne tilfælde er der blevet indberettet allergiske lungereaktioner og lungebetændelse hos patienter, der fik ustekinumab. Kontakt straks lægen, hvis du får symptomer som for eksempel hoste, åndenød og feber.**

Hvis du får en alvorlig allergisk reaktion, vil lægen måske beslutte, at du ikke må få Eksunbi igen.

##### **Infektioner – kan kræve omgående behandling. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker nogle af følgende tegn.**

- Næse- og halsinfektioner og forkølelser er almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere).
- Brystinfektioner er ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Betændelse i vævet under huden (cellulitis) er ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere)
- Helvedesild (et smertefuldt udslæt med blærer) er ikke almindeligt (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere).

Ustekinumab kan nedsætte din evne til at bekæmpe infektioner. Nogle infektioner kan blive alvorlige og kan omfatte infektioner, der skyldes virusser, svampe, bakterier (herunder tuberkulose) eller parasitter, herunder infektioner, som hovedsagelig forekommer hos personer med svækket immunforsvar (opportunistiske infektioner). Der er rapporteret om opportunistiske

infektioner i hjerne (encephalitis, meningitis), lunger og øjne hos patienter, der er blevet behandlet med ustekinumab.

Vær opmærksom på tegn på infektion, når du bruger ustekinumab. De kan omfatte:

- feber, influenzalignende symptomer, nattesved, vægttab
- træthedsfølelse, kortåndethed, vedvarende hoste
- varm, rød eller smertefuld hud eller et smertefuldt udslæt med blærer
- svien ved vandladning
- diarré
- synsforstyrrelser eller synstab
- hovedpine, nakkestivhed, lysfølsomhed, kvalme eller forvirring.

Fortæl det straks til lægen, hvis du bemærker et af disse tegn på infektion. De kan være tegn på infektioner som brystinfektioner, hudinfektioner, helvedesild eller opportunistiske infektioner, som kan medføre alvorlige komplikationer. Fortæl det til lægen, hvis du får en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage. Din læge kan beslutte, at du ikke må få ustekinumab, før infektionen er væk. Fortæl også din læge, hvis du har åbne rifter eller sår, da der kan gå betændelse i dem.

**Hudafskalning – øget rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen kan være symptomer på sygdommene erythroderm psoriasis eller eksfoliativ dermatitis, som er alvorlige hudsygdomme. Kontakt straks lægen, hvis du bemærker et af disse tegn.**

## Andre bivirkninger

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 brugere):

- Diarré
- Kvalme
- Opkastning
- Træthed
- Svimmelhed
- Hovedpine
- Kløe
- Ryg-, muskel- eller ledsmerter
- Ondt i halsen
- Rødme og smerter på injektionsstedet
- Bihulebetændelse

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 brugere):

- Infektion i tænderne
- Svampeinfektion i skeden
- Depression
- Tilstoppet næse
- Blødning, blå mærker, hård hud, hævelser og kløe på injektionsstedet
- Følelse af svaghed
- Hængende øjenlåg og slappe muskler i den ene side af ansigtet (ansigtslammelse eller Bells parese), sædvanligvis forbigående.
- Forandringer i psoriasis med rødme og nye bittesmå gule eller hvide blærer i huden, somme tider med feber (pustuløs psoriasis)
- Hudafskalning (hudeksfoliation)
- Acne

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 brugere):

- Rødme og afskalning af huden på et større område af kroppen, som kan kløe eller gøre ondt (eksfoliativ dermatitis). Somme tider udvikles der lignende symptomer som en

- naturlig ændring i symptomerne på psoriasis (erythroderm psoriasis).
- Betændelse i små blodkar, hvilket kan føre til et hududslæt med små røde eller lilla knopper, feber eller ledsmerter (vaskulitis).

**Meget sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 brugere):

- Blærer på huden, som kan være røde, kløende og smertefulde (bulløs pemphigoid).
- Kutan lupus eller lupus-lignende syndrom (rødt, hævet, skællende udslæt på områder af huden, der er udsat for sollys, eventuelt med samtidige ledsmerter).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte det mod lys.
- Hvis det er nødvendigt, kan den enkelte fyldte Eksunbi-injektionssprøjte også opbevares ved stuetemperatur op til 30 °C i en enkelt periode på maksimalt 1 måned i den oprindelige karton for at beskytte mod lys. Anfør den dato, hvor den fyldte sprøjte tages ud af køleskabet første gang, i felterne på den ydre karton. Ved afslutningen af denne tidsperiode kan produktet lægges tilbage i køleskabet igen. Kasser sprøjten, hvis den ikke bruges inden for 1 måned ved opbevaring ved stuetemperatur, eller hvis den oprindelige udløbsdato er nået, afhængigt af hvilken dato, der kommer først
- Ryst ikke den fyldte Eksunbi-injektionssprøjte. Langvarig, voldsom rysten kan ødelægge lægemidlet.

### Brug ikke Eksunbi

- efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- hvis væsken er misfarvet, uklar, eller der flyder fremmedlegemer i den (se afsnit 6 "Udseende og pakningsstørrelser").
- hvis du ved eller tror, at Eksunbi er blevet udsat for ekstreme temperaturer ved en fejltagelse (f.eks. frost eller varme).
- hvis produktet er blevet rystet voldsomt.

Eksunbi er kun til engangsbrug. Eventuelt ikke anvendt medicin, der er tilbage i sprøjten, skal bortskaffes. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Eksunbi indeholder:

- Aktivt stof: Ustekinumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), saccharose, vand til injektionsvæsker.

### Udseende og pakningsstørrelser

Eksunbi er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske. Opløsningen kan indeholde enkelte små gennemsigtige eller hvide proteinpartikler. Den udleveres i en karton, der indeholder 1 dosis i en 1 ml

fyldt injektionssprøjte af glas. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 90 mg ustekinumab i 1 ml injektionsvæske.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Samsung Bioepis NL. B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

**България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

**Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 000 86 00

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 29 02

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 400

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
Tel: +371 67 892 006

**Sporbarhed:**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/YYYY.**

**Yderligere kilder til information**

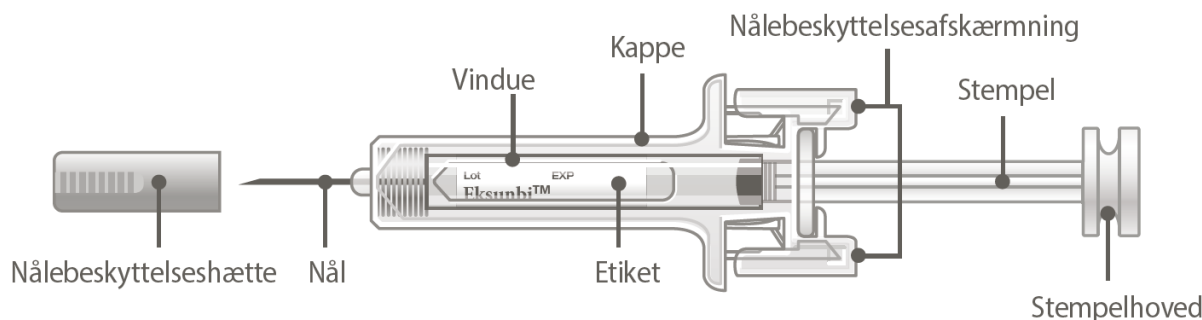
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu/>.

## Vejledning i injektion

Når behandlingen påbegyndes, vil din læge eller sygeplejerske hjælpe dig med den første injektion (indsprøjtning). Men du og din læge kan beslutte, at du selv injicerer (indsprøjter) Eksunbi. Hvis dette er tilfældet, vil du få undervisning i, hvordan du injicerer Eksunbi. Tal med din læge, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion.

- Bland ikke Eksunbi med andre væsker til injektion
- Ryst ikke den fyldte Eksunbi-injektionssprøjte. Voldsom rysten kan ødelægge medicinen. Brug ikke medicinen, hvis den er blevet rystet voldsomt.

Figur 1 viser hvordan den fyldte injektionssprøjte ser ud.



Figur 1

### 1. Kontrollér antallet af fyldte injektionssprøjter og forbered udstyret:

Forberedelse til anvendelse af den fyldte injektionssprøjte

- Tag de(n) fyldte injektionssprøjte(r) ud af køleskabet. Lad den fyldte injektionssprøjte stå uden for kartonen i ca. en halv time. Derved får væsken en passende temperatur til injektion (stuetemperatur). Opvarm ikke den fyldte sprøjte på nogen anden måde (varm den f.eks. ikke i en mikrobølgeovn eller i varmt vand). Fjern ikke sprøjtes nålebeskyttelseshætte, mens væsken får lov til at få stuetemperatur.
- Hold om kappen på den fyldte injektionssprøjte med den beskyttede nål opad.
- Hold ikke om stempelhovedet, stemplet, nålebeskyttelsesafskærmningen eller nålebeskyttelseshætten.
- Træk ikke tilbage i stemplet på noget tidspunkt.
- Fjern ikke nålebeskyttelseshætten fra den fyldte injektionssprøjte, før du bliver instrueret om det.

Kontrollér de(n) fyldte injektionssprøjte(r) for at sikre

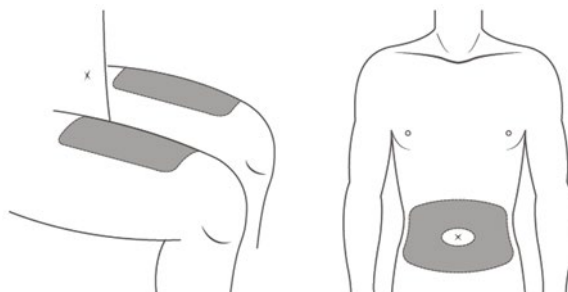
- at antallet af fyldte injektionssprøjter og styrken er korrekt.
  - Hvis din dosis er 90 mg, skal du have én 90 mg fyldt Eksunbi-injektionssprøjte.
- at det er den rigtige medicin.
- at udløbsdatoen ikke er overskredet.
- at den fyldte injektionssprøjte ikke er beskadiget.
- at opløsningen i den fyldte injektionssprøjte er klar, og at den er farveløs til svagt gul.
- at opløsningen i den fyldte injektionssprøjte ikke er misfarvet eller uklar, og at den ikke indeholder fremmede partikler.
- at opløsningen i den fyldte injektionssprøjte ikke er frosset.

Find alt det frem, som du har brug for, og læg det ud på en ren overflade. Det omfatter desinficerende servietter, en vattot eller et stykke gaze og en affaldsbeholder til skarpe genstande.

### 2. Vælg og forbered injektionsstedet:

Vælg et injektionssted (se figur 2).

- Eksunbi gives som injektion under huden (subkutant).
- Gode steder til injektionen er øverste del af låret eller omkring maven (abdomen) mindst 5 cm fra navlen.
- Hvis det er muligt, skal du undgå at bruge hudområder med tegn på psoriasis.
- Hvis der er en, der vil hjælpe med at give dig injektionen, kan han eller hun også vælge overarmene som injektionssted.



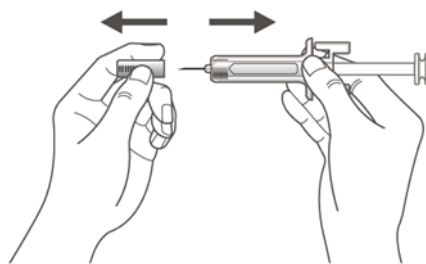
\*Grå områder er anbefalede injektionssteder  
Figur 2

#### Forbered injektionsstedet

- Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.
- Tør injektionsstedet af med en desinficerende serviet.
- **Rør ikke** dette område igen, før du har taget injektionen.
- Pust eller blæs **ikke** på det rene område

#### 3. Fjern nålebeskyttelseshætten (se figur 3):

- Nålebeskyttelseshætten må **ikke** fjernes, før du er klar til at injicere dosis.
- Tag den fyldte injektionssprøjte op. Hold om sprøjtes kappe med én hånd.
- Træk nålebeskyttelseshætten lige af og smid den væk. Rør ikke ved stemplet, mens du gør det.



Figur 3

- Du vil måske bemærke en luftboble i den fyldte injektionssprøjte eller en dråbe væske ved spidsen af nålen. Begge dele er normalt, og de behøver ikke fjernes.
- Rør ikke nålen, og lad den ikke berøre nogen overflade.
- Brug ikke den fyldte injektionssprøjte, hvis den tabes uden at nålebeskyttelseshætten er på. Hvis det sker, så kontakt din læge eller apotekspersonalet.
- Foretag injektionen straks efter at have fjernet nålebeskyttelseshætten.

#### 4. Injicer dosis:

- Hold den fyldte sprøjte mellem langfingeren og pegefingeren på den ene hånd, og placér tommelfingeren på toppen af stempelhovedet. Brug den anden hånd til forsigtigt at klemme den rengjorte hud mellem tommel- og pegefinger. Du skal ikke presse hårdt.
- Træk ikke tilbage i stemplet på noget tidspunkt.
- Tryk nålen igennem huden så langt, som den kan, med en enkelt hurtig bevægelse (se figur 4).





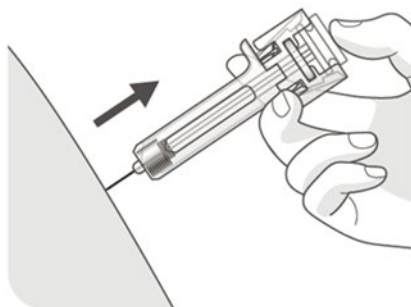
Figur 4

- Injicer al medicinen ved at trykke stemplet ind, indtil stempelhovedet er helt nede mellem nålebeskyttelsesafskærmningsvingerne (se figur 5).



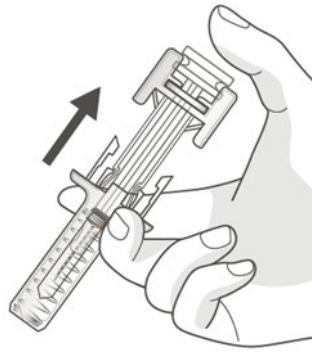
Figur 5

- Når stemplet er trykket så langt ind, som det kan, fortsæt da med at holde trykket på stempelhovedet, tag nålen ud og slip huden (se figur 6).



Figur 6

- Fjern langsomt tommelfingeren fra stempelhovedet, og lad den tomme sprøjte bevæge sig op, indtil hele nålen er dækket af nålebeskyttelsesafskærmningen, som vist på figur 7.



Figur 7

##### 5. Efter injektionen:

- Tryk en desinficerende serviet på injektionsstedet i et par sekunder efter injektionen.
- Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Det er normalt.
- Du kan presse en vattot eller et stykke gaze på injektionsstedet og holde det der i 10 sekunder.
- Gnid ikke huden på injektionsstedet. Du kan dække injektionsstedet med et lille plaster, hvis det er nødvendigt.

##### 6. Bortskaffelse:

- Brugte sprøjter skal anbringes i en punktfri beholder beregnet til skarpe ting (se figur 8). Genbrug aldrig en sprøjte for din sikkerheds og dit helbreds skyld og af hensyn til andres sikkerhed. Beholderen med brugte sprøjter bortskaffes i henhold til lokale myndighedskrav.
- Desinficerende servietter og andre artikler kan bortskaffes gennem dagrenovationen.



Figur 8