

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Pyzchiva 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Ustekinumab är en helt human IgG1 $\kappa$  monoklonal antikropp mot interleukin (IL)-12/23 framställd i en CHO-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Crohns sjukdom

Pyzchiva är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom hos vuxna med otillräckligt svar, eller som inte längre svarar på, eller som uppvisat intolerans mot konventionell terapi eller TNF $\alpha$ -antagonist, eller som har medicinska kontraindikationer mot sådana terapier.

#### Ulcerös kolit

Pyzchiva är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna med otillräckligt svar, eller som inte längre svarar på, eller som uppvisat intolerans mot konventionell terapi eller biologiskt läkemedel, eller som har medicinska kontraindikationer mot sådana terapier (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

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

#### Dosering

#### Crohns sjukdom och ulcerös kolit

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

**Tabell 1 Initial intravenös dosering med Pyzchiva**

Patientens kroppsvikt vid tiden för dosering	Rekommenderad dos <sup>a</sup>	Antal injektionsflaskor Pyzchiva 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg to ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

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

Den första subkutana dosen ska ges i vecka 8 efter den intravenösa dosen. Dosering och administrerings sätt för efterföljande subkutan dosregim beskrivs i avsnitt 4.2 i produktresumén för Pyzchiva-injektionsvätska, lösning, i produktresumén för förfylld spruta.

#### *Äldre (≥ 65 år)*

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

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

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

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för ustekinumab för behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administrerings sätt

Pyzchiva 130 mg är endast avsett för intravenös användning. Det ska administreras under minst en timme. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kliniskt betydelsefull, aktiv infektion (t. ex. aktiv tuberkulos; se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

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

#### Infektioner

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

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

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

Innan behandling med ustekinumab inleds bör patienten undersökas med avseende på tuberkulos. Patienter med aktiv tuberkulos får inte behandlas med ustekinumab (se avsnitt 4.3). Behandling av latent tuberkulos bör inledas före behandling med ustekinumab. Antituberkulosbehandling bör

övervägas innan behandling med ustekinumab inleds även hos patienter som tidigare haft latent eller aktiv tuberkulos och hos vilka en adekvat behandlingskur inte kan bekräftas. Patienter som behandlas med ustekinumab måste noga kontrolleras avseende tecken och symtom på aktiv tuberkulos under och efter behandlingen.

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

### Maligniteter

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

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

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

### Systemiska och respiratoriska överkänslighetsreaktioner

#### *Systemiska*

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter godkännandet för försäljning, i vissa fall efter flera dagars användning. Anafylaxi och angioödem har inträffat. Om en anafylaktisk eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår bör lämplig behandling påbörjas och behandlingen med ustekinumab avbrytas (se avsnitt 4.8).

#### Infusionsrelaterade reaktioner

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

#### *Respiratoriska*

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

### Kardiovaskulära händelser

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

### Vaccinationer

Det rekommenderas att levande virala eller levande bakteriella vacciner (t.ex. Bacillus Calmette-Guérins (BCG)) inte ges samtidigt med ustekinumab. Inga specifika studier har utförts på patienter som nyligen hade fått levande virala eller levande bakteriella vacciner. Det finns inga tillgängliga data från sekundär överföring av infektion från levande vacciner hos patienter som får ustekinumab. Innan levande virala eller levande bakteriella vacciner ges bör behandlingsuppehåll med ustekinumab gjorts

minst 15 veckor efter den sista dosen. Behandlingen med ustekinumab kan återupptas tidigast 2 veckor efter vaccinationen. Förskrivaren bör ta del av produktresumén för det aktuella vaccinet för ytterligare information och vägledning om samtidig användning av immunsuppressiva medel efter vaccination.

Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 6 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.5 och 4.6). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

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

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

#### Samtidig immunsuppressiv behandling

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

#### Immunterapi

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

#### Allvarliga hudsjukdomar

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

#### Lupusrelaterade tillstånd

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

#### Särskilda populationer

##### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

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

#### Natriuminnehåll

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med ustekinumab.

Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 6 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.4 och 4.6). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

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

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

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

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

### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ustekinumab saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en säkerhetsåtgärd bör behandling med ustekinumab helst undvikas under graviditet.

Ustekinumab passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn födda av kvinnliga patienter behandlade med ustekinumab under graviditet. Den kliniska effekten av detta är inte känt, men risken för infektion hos spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern kan öka efter födseln. Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 6 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

### Amning

Begränsade data från publicerad litteratur tyder på att ustekinumab utsöndras i bröstmjolk i mycket små mängder. Det är inte känt om ustekinumab absorberas systemiskt efter intag. På grund av att ustekinumab har potential att ge biverkningar hos det ammade barnet, måste ett beslut fattas om att

antingen avbryta amningen under behandlingen och upp till 15 veckor efter avslutad behandling, eller att avsluta behandlingen med ustekinumab. Fördelarna för barnet med amning och fördelarna för kvinnan med behandling med ustekinumab måste vägas in i detta beslut.

#### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

##### Tabell över biverkningar

Säkerhetsdata som beskrivs nedan avspeglar exponeringen hos vuxna för ustekinumab i 14 fas II och fas III studier med 6 709 patienter (4 135 med psoriasis och/eller psoriasisartrit, 1 749 med Crohns sjukdom och 825 patienter med ulcerös kolit). Detta inkluderar exponering för ustekinumab under de kontrollerade och icke-kontrollerade perioderna av de kliniska studierna under minst 6 månader eller 1 år (4 577 respektive 3 253 patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och exponering under minst 4 eller 5 år (1 482 respektive 838 patienter med psoriasis).

Tabell 2 visar en lista av biverkningar i kliniska studier hos vuxna med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit samt biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning. Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens, enligt följande konvention: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Lista över biverkningar**

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens: biverkning</b>
Infektioner och infestationer	Vanliga: Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, sinusit Mindre vanliga: Cellulit, dentala infektioner, herpes zoster, nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i övre luftvägarna, vulvovaginal mykotisk infektion
Immunsystemet	Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner (inklusive utslag, urtikaria) Sällsynta: Allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi, angioödem)
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga: Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: yrsel, huvudvärk Mindre vanliga: Facialispares

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Vanliga: Orofaryngeal smärta Mindre vanliga: Nästäppa Sällsynta: Allergisk alveolit, eosinofil pneumoni Mycket sällsynta: Organiserad pneumoni*
Magtarmkanalen	Vanliga: Diarré, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Klåda Mindre vanliga: Pustulös psoriasis, hudexfoliation, akne Sällsynta: Exfoliativ dermatit, överkänslighetsvaskulit Mycket sällsynta: Bullös pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga: Ryggsmärta, myalgi, artralgi Mycket sällsynta: Lupusliknande syndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: Trötthet, hudrodnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället Mindre vanliga: Reaktionen vid injektionsstället (exempelvis blödning, hematom, induration, svullnad och klåda), asteni

\* Se avsnitt 4.4, Systemiska och respiratoriska överkänslighetsreaktioner.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Infektioner

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

Under de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de kliniska studierna på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit, vilka utgör en exponering av 11 581 patientår hos 6 709 patienter, var medianuppföljningen 1,0 år; 1,1 år för studierna på psoriasis sjukdomarna, 0,6 år för studierna på Crohns sjukdom och 1,0 år för studierna på ulcerös kolit. Antalet infektioner var 0,91 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab och antalet allvarliga infektioner var 0,02 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab (199 allvarliga infektioner i en uppföljning av 11 581 patientår). De rapporterade allvarliga infektionerna inkluderade lunginflammation, anala abscesser, celluliter, divertikulit, gastroenterit och virusinfektioner.

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

#### Maligniteter

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

Under de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de kliniska studierna på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit, vilka utgör en exponering av 11 561 patientår hos



6 709 patienter, var medianuppföljningen 1,0 år; 1,1 år för studierna på psoriasis sjukdomarna, 0,6 år för studierna på Crohns sjukdom och 1,0 år för studierna på ulcerös kolit. Maligniteter, exklusive icke-melanom hudcancer, rapporterades hos 62 patienter efter en uppföljning av 11 561 patientår (en incidens på 0,54 per 100 patientårs uppföljning för patienter som behandlades med ustekinumab). Incidensen av rapporterade maligniteter hos patienter som behandlades med ustekinumab var jämförbart med det förväntade antalet i den allmänna populationen (standardiserad incidensratio = 0,93 [95 % konfidensintervall: 0,71; 1,20], justerat för ålder, kön och etnicitet). De mest frekvent noterade maligniteterna, andra än icke-melanom hudcancer, var prostatacancer, kolorektalcancer, melanom och bröstcancer. Incidensen av icke-melanom hudcancer hos patienter som behandlades med ustekinumab var 0,49 per 100 patientårs uppföljning (56 patienter efter en uppföljning av 11 545 patientår). Förhållandet av patienter med basalcellscancer jämfört med patienter med skivepitelcancer (3:1), är jämförbart med förhållandet som kan förväntas i den allmänna populationen (se avsnitt 4.4).

#### Överkänslighets- och infusionsrelaterade reaktioner

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

#### Pediatrik population

##### *Pediatrika patienter 6 år och äldre med plackpsoriasis*

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

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Pyzhiva tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

#### Verkningsmekanism

Ustekinumab är en helt human IgG1 $\kappa$  monoklonal antikropp som binder med specificitet till den delade p40-proteinenheten av de humana cytokinerna interleukin (IL)-12 och IL-23. Ustekinumab hämmar bioaktiviteten hos humant IL-12 och IL-23 genom att hindra p40 från att binda till IL-12R $\beta$ 1-receptorn som uttrycks på immuncellernas yta. Ustekinumab kan inte binda till IL-12 eller IL-23 som redan är bundna till IL-12R $\beta$ 1-receptorer på cellytan. Således är det inte sannolikt att ustekinumab

bidrar till komplement- eller antikroppsmedierad cytotoxicitet av celler med IL-12 och/eller IL-23 receptorer. IL-12 och IL-23 är heterodimera cytokiner som utsöndras av aktiverade antigenpresenterande celler, exempelvis makrofager och dendritiska celler och båda cytokinerna påverkar den immunologiska funktionen. IL-12 stimulerar naturliga mördar (NK)-celler och driver differentieringen av CD4-positiva T-celler mot T-hjälpar 1 (Th1) fenotyp, IL-23 inducerar T-hjälpar-17 (Th17)-reaktionsvägen. Emellertid har onormal reglering av IL-12 och IL-23 associerats med immunmedierade sjukdomar, som t.ex. psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

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

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

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

#### Immunisering

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

#### Klinisk effekt

##### Crohns sjukdom

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

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

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

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

I både UNITI-1 och UNITI-2 var det en signifikant större andel av patienterna i den ustekinumab-behandlade gruppen som gav ett kliniskt svar och var i remission jämfört med placebogruppen (tabell 3). Så tidigt som vecka 3 var det kliniska svaret och remissionen betydande hos de ustekinumab-behandlade patienterna och de fortsatte att bli bättre fram till vecka 8. I dessa induktionsstudier var effekten större och bättre bibehållen i patientgruppen med de stegvis anpassade doserna jämfört med gruppen som fick en dos på 130 mg. Stegvis anpassad dosering är därför den rekommenderade intravenösa induktionsdosen.

**Tabell 3: Induktion av kliniskt svar och remission i UNITI-1 och UNITI-2**

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

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

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

\* Icke-svarande på anti-TNF $\alpha$

\*\* Icke-svarande på konventionell terapi

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

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

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

Signifikant högre andelar av patienterna bibehöll klinisk remission och kliniskt svar i de ustekinumab-behandlade grupperna jämfört med placebogruppen i vecka 44 (se tabell 4).

**Tabell 4: Bibehållande av kliniskt svar och klinisk remission i IM-UNITI (vecka 44; 52 veckor efter att induktionsdosen initierats)**

	Placebo*	90 mg ustekinumab var 8:e vecka	90 mg ustekinumab var 12:e vecka
	N = 131 <sup>†</sup>	N = 128 <sup>†</sup>	N = 129 <sup>†</sup>
Klinisk remission	36 %	53 % <sup>a</sup>	49 % <sup>b</sup>
Kliniskt svar	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 då underhållsterapin inleds	46 % (36/79)	67 % (52/78) <sup>a</sup>	56 % (44/78)
som enrollerades från studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44 % (31/70)	63 % (45/72) <sup>c</sup>	57 % (41/72)
som är anti-TNF $\alpha$ -naiva	49 % (25/51)	65 % (34/52) <sup>c</sup>	57 % (30/53)
som enrollerades från studie CRD3001 <sup>§</sup>	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

---

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

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

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

‡ Patienter som inte svarade på konventionell terapi men svarade på anti-TNF $\alpha$ -terapi

§ Patienter som är anti-TNF $\alpha$ -refraktära/intoleranta

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

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

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

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

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

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

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

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

### *Endoskopi*

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

### *Fistelsvar*

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

### *Hälsorelaterad livskvalitet*

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med enkäterna för inflammatorisk tarmsjukdom (IBDQ) och SF-36. Vid vecka 8 var graden av förbättringar hos patienterna som fick ustekinumab statistiskt

signifikant större och av klinisk betydelse baserat på total poäng från IBDQ och SF-36 Mental Component Summary Score i både UNIFI-1 och UNIFI-2, och även SF-36 Physical Component Summary Score i UNIFI-2 jämfört med placebo. Dessa förbättringar bibehölls generellt sett bättre hos de ustekinumab-behandlade patienterna i IM-UNIFI-studien fram till vecka 44 jämfört med placebo. En förbättring av hälsorelaterad livskvalitet bibehölls generellt sett under förlängningen fram till vecka 252.

### Ulcerös kolit

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

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

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

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

I UNIFI-I var det en signifikant större andel av patienterna i den ustekinumab-behandlade gruppen som var i klinisk remission jämfört med placebogruppen i vecka 8 (tabell 5). Så tidigt som vecka 2, det tidigaste schemalagda studiebesöket, och vid varje besök efter det, uppvisade en högre andel av patienterna på ustekinumab ingen rektalblödning eller uppnådde normal avföringsfrekvens jämfört med patienterna på placebo. Signifikanta skillnader i partiell Mayo-poäng och symtomatisk remission observerades mellan ustekinumab och placebo så tidigt som vecka 2.

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

**Tabell 5: Sammanfattning av viktiga effektutfall i UNIFI-I (vecka 8)**

	<b>Placebo N = 319</b>	<b>Rekommenderad dos av ustekinumab<sup>£</sup> N = 322</b>
Klinisk remission*	5 %	16 % <sup>a</sup>
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	9 % (15/158)	19 % (29/156) <sup>c</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi <sup>¥</sup>	1 % (2/161)	13 % (21/166) <sup>b</sup>
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) <sup>c</sup>
Kliniskt svar <sup>§</sup>	31 %	62 % <sup>a</sup>

Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	35 % (56/158)	67 % (104/156) <sup>b</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi <sup>‡</sup>	27 % (44/161)	57 % (95/166) <sup>b</sup>
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) <sup>c</sup>
Mukosal läkning <sup>†</sup>	14 %	27 % <sup>a</sup>
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>c</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi	7 % (11/161)	21 % (35/166) <sup>b</sup>
Symtomatisk remission <sup>‡</sup>	23 %	45 % <sup>b</sup>
Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning <sup>‡</sup>	8 %	21 % <sup>b</sup>

<sup>£</sup> Infusionsdos av ustekinumab med användning av den kroppsvikt-baserade doseringen som anges i tabell 1.

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

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

‡ En TNF $\alpha$ -antagonist och/eller vedolizumab.

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

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

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

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

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

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

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

Signifikant högre andel av patienterna var i klinisk remission i båda ustekinumab-behandlade grupperna jämfört med placebogrupperna i vecka 44 (se tabell 6).

**Tabell 6: Sammanfattning av viktiga effektmått i UNIFI-M (vecka 44; 52 veckor efter att induktionsdosen initierats)**

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

Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) <sup>e</sup>	50 % (11/22) <sup>e</sup>
Mukosal läkning <sup>†</sup>	29 %	51 % <sup>a</sup>	44 % <sup>b</sup>
Bibehållande av klinisk remission fram till vecka 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>
Bestående remission <sup>l</sup>	35 %	57 % <sup>c</sup>	48 % <sup>d</sup>
Symtomatisk remission <sup>‡</sup>	45 %	68 % <sup>c</sup>	62 % <sup>d</sup>
Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning <sup>‡</sup>	28 %	48 % <sup>c</sup>	41 % <sup>d</sup>

\* Efter svar på i.v. ustekinumab.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<sup>e</sup> Inte statistiskt signifikant

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

#### *Svarande på induktion med ustekinumab i vecka 16*

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

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

#### *Studieförlängning*

I UNIFI kunde patienter som slutfört studien till och med vecka 44 fortsätta behandlingen i en studieförlängning. Bland de 400 patienter, som blev inkluderade i och behandlades med ustekinumab var 12:e eller 8:e vecka i studieförlängningen, bibehölls symtomatisk remission generellt fram till och med vecka 200 för patienter som inte svarade på konventionell terapi (men svarade på biologisk terapi) och de som inte svarade på biologisk terapi, inklusive de som varken svarade på anti-TNF eller

vedolizumab. Bland patienter som fick 4 års behandling med ustekinumab och utvärderades med den totala Mayo-skalan vid underhållsvecka 200, bibehöll 74,2 % (69/93) och 68,3 % (41/60) mukosal läkning respektive klinisk remission.

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

#### *Endoskopisk normalisering*

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

#### *Histologisk och histo-endoskopisk mukosal läkning*

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

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

#### *Hälsorelaterad livskvalitet*

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

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

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

#### *Sjukhusinläggningar och kirurgi relaterade till ulcerös kolit*

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

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



### Immunogenicitet

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

### Pediatrik population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

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

### Distribution

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

### Metabolism

De exakta metabolismvägarna för ustekinumab är inte kända.

### Eliminering

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

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

### Särskilda populationer

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

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

### Reglering av CYP450-enzym

Effekten av IL-12 eller IL-23 på regleringen av CYP450-enzym har utvärderats i en *in vitro*-studie där humana hepatocyter användes. Studien visade att IL-12 och/eller IL-23 i koncentrationen 10 ng/ml inte påverkade enzymaktiviteten för humana CYP450-enzym (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4; se avsnitt 4.5).

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin  
Histidinhydrokloridmonohydrat  
Metionin  
Dinatriumedetat  
Sackaros  
Polysorbat 80  
Vatten för injektionsvätskor

### 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Pyzchiva ska spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Alternativt kan en infusionspåse på 250 ml med en natriumkloridinjektion på 4,5 mg/ml (0,45 %) USP, användas. Pyzchiva ska inte administreras samtidigt i samma intravenösa kanal som andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

#### Före spädning

18 månader  
Får ej frysas.

#### Efter spädning

Brukslösningen har visats ha en kemisk och fysikalisk stabilitet i upp till 72 timmar vid 30 °C. Om så krävs kan den spädda infusionsvätskan förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 1 månad och vid rumstemperatur upp till 30 °C i ytterligare 72 timmar efter att den tagit ut ur kylskåpet, inklusive infusionsperioden.

Ur en mikrobiologisk synvinkel bör infusionsvätskan administreras omedelbart. Om den inte används omgående är förvaringstiderna och förvaringsförhållandena före användning användarens ansvar och överskrider vanligtvis inte 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädningen sker under kontrollerade och bekräftat aseptiska förhållanden.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

26 ml lösning i en 30 ml injektionsflaska (typ 1-glas) förseglad med en klorobutylgummipropp. Varje förpackning Pyzchiva innehåller 1 injektionsflaska.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

##### Spädning

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

1. Beräkna dos och antalet Pyzchiva injektionsflaskor som krävs baserat på patientens vikt (se avsnitt 4.2, tabell 1). Varje 26 ml injektionsflaska Pyzchiva innehåller 130 mg ustekinumab. Använd endast hela injektionsflaskor med Pyzchiva.
2. Ta ut och kassera en volym natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) från en 250 ml infusionspåse som motsvarar den volym Pyzchiva som ska tillsättas. (Kassera 26 ml natriumklorid för varje injektionsflaska Pyzchiva som behövs; för 2 injektionsflaskor – kassera 52 ml, för 3 injektionsflaskor – kassera 78 ml, för 4 injektionsflaskor – kassera 104 ml.) Alternativt kan en infusionspåse på 250 ml med en natriumkloridinjektion på 4,5 mg/ml (0,45 %) USP, användas.
3. Ta ut 26 ml Pyzchiva från varje injektionsflaska som behövs och tillsätt det till 250 ml infusionspåsen. Slutvolymen i infusionspåsen ska vara 250 ml. Blanda varsamt.
4. Granska den utspädda lösningen visuellt innan den administreras. Använd ej om det finns synliga ogenomskinliga partiklar, missfärgningar eller främmande partiklar.
5. Administrera den utspädda lösningen under en tidsperiod på minst en timme. Infusionen ska genomföras inom 72 timmar vid rumstemperatur på upp till 30 °C efter spädning i infusionspåsen. Om så krävs kan den spädda infusionsvätskan förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 1 månad och vid rumstemperatur upp till 30 °C i ytterligare 72 timmar efter att den tagits ut ur kylskåpet, inklusive infusionsperioden.
6. Använd endast ett infusionsset med ett sterilt, icke-pyrogen, lågproteinbindande in-line-filter (porstorlek 0,2 mikrometer).
7. Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk och ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/24/1801/003

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: DD månad ÅÅÅÅ

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pyzchiva 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

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

Pyzchiva 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Varje förfylld spruta innehåller 90 mg ustekinumab (ustekinumabum) i 1 ml.

Ustekinumab är en helt human IgG1 $\kappa$  monoklonal antikropp mot interleukin (IL)-12/23 framställd i en CHO-cellinje med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pyzchiva 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Injektionsvätska, lösning.

Pyzchiva 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta.

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös till svagt gulaktig lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Plackpsoriasis

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

#### Plackpsoriasis hos pediatrika patienter

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

#### Psoriasisartrit (PsA)

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

### Crohns sjukdom

Pyzchiva är indicerat för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår aktiv Crohns sjukdom som fått otillräckligt svar eller inte längre svarar på eller varit intoleranta mot antingen konventionell terapi eller en TNF $\alpha$ -antagonist eller som har medicinska kontraindikationer mot sådana terapier.

### Ulcerös kolit

Pyzchiva är indicerat för behandling av måttlig till svår aktiv ulcerös kolit hos vuxna med otillräckligt svar, eller som inte längre svarar på, eller som uppvisat intolerans mot konventionell terapi eller ett biologiskt läkemedel, eller som har medicinska kontraindikationer mot sådana terapier (se avsnitt 5.1).

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

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

Pyzchiva finns tillgängligt som förfyllda sprutor med 45 och 90 mg för subkutan injektion, och kan därmed inte administreras hos pediatrika patienter (vikt < 60 kg) som kräver mindre än en full dos på 45 mg. För administrering av doser lägre än 45 mg ska andra ustekinumab-produkter användas.

### Dosering

#### Plackpsoriasis

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

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

#### *Patienter med kroppsvikt > 100 kg*

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

#### Psoriasisartrit (PsA)

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

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

#### *Äldre patienter ( $\geq 65$ år)*

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

#### *Nedsatt njur- eller leverfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

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

#### Plackpsoriasis hos pediatrika patienter (6 år och äldre)

Rekommenderad dos Pyzchiva för den pediatrika populationen med en på kroppsvikt på över 60 kg visas nedan (tabell 1). Pyzchiva ska administreras vecka 0 och 4 och därefter var 12:e vecka.

**Tabell 1 Rekommenderad dos av ustekinumab för pediatrika patienter med psoriasis**

Kroppsvikt vid tiden för dosering	Rekommenderad dos
≥ 60–≤ 100 kg*	45 mg
> 100 kg	90 mg

\* Det är inte möjligt att administrera Pyzchiva till patienter som behöver mindre än en full dos på 45 mg. Om en alternativ dos krävs ska andra ustekinumab-produkter som erbjuder ett sådant alternativ användas.

Det finns ingen doseringsform för Pyzchiva som möjliggör viktbaserad dosering för pediatrika patienter under 60 kg.

Patienter som väger mindre än 60 kg ska doseras korrekt på mg/kg-basis med en annan ustekinumab-produkt, 45 mg injektionsvätska, lösning i injektionsflaskor som istället erbjuder viktbaserad dosering. Enbart patienter som väger 60 kg eller mer får doseras med en förfylld spruta med fast dos.

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

#### Crohns sjukdom och ulcerös kolit

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Äldre (≥ 65 år)*

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

#### *Nedsatt njur- och leverfunktion*

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

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för ustekinumab för behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

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

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

Ytterligare instruktioner om iordningställande och särskilda hanteringsanvisningar finns i avsnitt 6.6.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kliniskt betydelsefull, aktiv infektion (t. ex. aktiv tuberkulos; se avsnitt 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Spårbarhet

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

#### Infektioner

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

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

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

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

Patienten bör instrueras att söka läkarvård vid tecken eller symtom som tyder på infektion. Om en patient utvecklar en allvarlig infektion måste patienten noga övervakas och ustekinumab bör sättas ut tills infektionen börjar ge med sig.

#### Maligniteter

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



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

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

### Systemiska och respiratoriska överkänslighetsreaktioner

#### *Systemiska*

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter godkännandet för försäljning, i vissa fall efter flera dagars användning. Anafylaxi och angioödem har inträffat. Om en anafylaktisk eller annan allvarlig överkänslighetsreaktion uppstår bör lämplig behandling påbörjas och behandlingen med ustekinumab avbrytas (se avsnitt 4.8).

#### *Respiratoriska*

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

### Kardiovaskulära händelser

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

### Vaccinationer

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

Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 6 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.5 och 4.6). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

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

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

### Samtidig immunsuppressiv behandling

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

av andra immunsuppressiva medel och ustekinumab eller vid en övergång från andra immunsuppressiva biologiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

### Immunterapi

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

### Allvarliga hudsjukdomar

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

### Lupusrelaterade tillstånd

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

### Särskilda populationer

#### *Äldre ( $\geq 65$ år)*

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

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Levande vacciner bör inte ges samtidigt med ustekinumab.

Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 6 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.4 och 4.6). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

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

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

I psoriasisstudier har säkerheten och effekten av ustekinumab i kombination med immunsuppressiva medel, såsom biologiska läkemedel eller ljusterapi, inte utvärderats. I psoriasisartritstudier vid samtidig behandling med MTX påverkades inte säkerheten eller effekten av ustekinumab. I studier på

Crohns sjukdom och ulcerös kolit vid samtidig användning av immunsuppressiva medel eller kortikosteroider fanns inga tecken på att säkerheten eller effekten av ustekinumab påverkades (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 15 veckor efter avslutad behandling.

##### Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ustekinumab saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel (se avsnitt 5.3). Som en säkerhetsåtgärd bör behandling med ustekinumab helst undvikas under graviditet.

Ustekinumab passerar placenta och har påvisats i serum hos spädbarn födda av kvinnliga patienter behandlade med ustekinumab under graviditet. Den kliniska effekten av detta är inte känt, men risken för infektion hos spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern kan öka efter födseln.

Administrering av levande vacciner (såsom BCG-vaccin) till spädbarn som har exponerats för ustekinumab i livmodern rekommenderas inte under 6 månader efter födseln, eller innan serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet är odetekterbara (se avsnitt 4.4 och 4.5). Om det finns en tydlig klinisk fördel för det enskilda spädbarnet kan administrering av ett levande vaccin övervägas vid en tidigare tidpunkt, om serumnivåerna av ustekinumab hos spädbarnet inte kan detekteras.

##### Amning

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

##### Fertilitet

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

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

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

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

##### Tabell över biverkningar

Säkerhetsdata som beskrivs nedan avspeglar exponeringen hos vuxna för ustekinumab i 14 fas II och fas III studier med 6 709 patienter (4 135 med psoriasis och/eller psoriasisartrit, 1 749 med Crohns sjukdom och 825 patienter med ulcerös kolit). Detta inkluderar exponering för ustekinumab under de kontrollerade och icke-kontrollerade perioderna av de kliniska studierna under minst 6 månader eller 1 år (4 577 respektive 3 253 patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös

kolit) och exponering under minst 4 eller 5 år (1 482 respektive 838 patienter med psoriasis).

Tabell 2 visar en lista av biverkningar i kliniska studier av psoriasis hos vuxna, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit samt biverkningar rapporterade efter godkännandet för försäljning. Biverkningarna är klassificerade efter organsystem och frekvens, enligt följande konvention:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2 Lista över biverkningar**

Organsystem	Frekvens: biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga: Övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, sinuit Mindre vanliga: Cellulit, dentala infektioner, herpes zoster, nedre luftvägsinfektion, virusinfektion i övre luftvägarna, vulvovaginal mykotisk infektion
Immunsystemet	Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner (inklusive utslag, urtikaria) Sällsynta: Allvarliga överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi, angioödem)
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga: Depression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga: Yrsel, huvudvärk Mindre vanliga: Facialispares
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga: Orofaryngeal smärta Mindre vanliga: Nästäppa Sällsynta: Allergisk alveolit, eosinofil pneumoni Mycket sällsynta: Organiserad pneumoni*
Magtarmkanalen	Vanliga: Diarré, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Vanliga: Klåda Mindre vanliga: Pustulös psoriasis, hudexfoliation, akne Sällsynta: Exfoliativ dermatit, överkänslighetsvaskulit Mycket sällsynta: Bullös pemfigoid, kutan lupus erythematosus
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga: Ryggsmärta, myalgi, artralgi Mycket sällsynta: Lupusliknande syndrom
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga: Trötthet, hudrodnad vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället Mindre vanliga: Reaktionen vid injektionsstället (exempelvis blödning, hematom, induration, svullnad och klåda), asteni

\* Se avsnitt 4.4, Systemiska och respiratoriska överkänslighetsreaktioner.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Infektioner

I placebokontrollerade studier på patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit var antalet infektioner eller allvarliga infektioner likvärdigt hos patienter som behandlades med ustekinumab och patienter som behandlades med placebo. Under den placebokontrollerade perioden av dessa kliniska studier var antalet infektioner 1,36 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab och 1,34 per patientår hos patienter som behandlades med placebo. Antalet allvarliga

infektioner var 0,03 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab (30 allvarliga infektioner i en uppföljning av 930 patientår) och 0,03 per patientår hos patienter som behandlades med placebo (15 allvarliga infektioner i en uppföljning av 434 patientår) (se avsnitt 4.4).

Under de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de kliniska studierna på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit, vilka utgör en exponering av 11 581 patientår hos 6 709 patienter, var medianuppföljningen 1,0 år; 1,1 år för studierna på psoriasis sjukdomarna, 0,6 år för studierna på Crohns sjukdom och 1,0 år för studierna på ulcerös kolit. Antalet infektioner var 0,91 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab och antalet allvarliga infektioner var 0,02 per patientår hos patienter som behandlades med ustekinumab (199 allvarliga infektioner i en uppföljning av 11 581 patientår). De rapporterade allvarliga infektionerna inkluderade lunginflammation, anala abscesser, celluliter, divertikulit, gastroenterit och virusinfektioner.

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

### Maligniteter

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

Under de kontrollerade och okontrollerade perioderna av de kliniska studierna på psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit, vilka utgör en exponering av 11 561 patientår hos 6 709 patienter, var medianuppföljningen 1,0 år; 1,1 år för studierna på psoriasis sjukdomarna, 0,6 år för studierna på Crohns sjukdom och 1,0 år för studierna på ulcerös kolit. Maligniteter, exklusive icke-melanom hudcancer, rapporterades hos 62 patienter efter en uppföljning av 11 561 patientår (en incidens på 0,54 per 100 patientårs uppföljning för patienter som behandlades med ustekinumab). Incidensen av rapporterade maligniteter hos patienter som behandlades med ustekinumab var jämförbart med det förväntade antalet i den allmänna populationen (standardiserad incidensratio = 0,93 [95 % konfidensintervall: 0,71; 1,20], justerat för ålder, kön och etnicitet). De mest frekvent noterade maligniteterna, andra än icke-melanom hudcancer, var prostatacancer, kolorektalcancer, melanom och bröstcancer. Incidensen av icke-melanom hudcancer hos patienter som behandlades med ustekinumab var 0,49 per 100 patientårs uppföljning (56 patienter efter en uppföljning av 11 545 patientår). Förhållandet av patienter med basalcancers jämfört med patienter med skivepitelcancer (3:1), är jämförbar med förhållandet som kan förväntas i den allmänna populationen (se avsnitt 4.4).

### Överkänslighetsreaktioner

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

### Pediatrisk population

#### *Pediatriska patienter 6 år och äldre med plackpsoriasis*

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

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Pyzchiva tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

#### Verkningsmekanism

Ustekinumab är en helt human IgG1 $\kappa$  monoklonal antikropp som binder med specificitet till den delade p40-proteinheten av de humana cytokinerna interleukin (IL)-12 och IL-23. Ustekinumab hämmar bioaktiviteten hos humant IL-12 och IL-23 genom att hindra p40 från att binda till IL-12R $\beta$ 1-receptorn som uttrycks på immuncellernas yta. Ustekinumab kan inte binda till IL-12 eller IL-23 som redan är bundna till IL-12R $\beta$ 1-receptorer på cellytan. Således är det inte sannolikt att ustekinumab bidrar till komplement- eller antikroppsmedierad cytotoxicitet av celler med IL-12 och/eller IL-23 receptorer. IL-12 och IL-23 är heterodimera cytokiner som utsöndras av aktiverade antigenpresenterande celler, exempelvis makrofager och dendritiska celler och båda cytokinerna påverkar den immunologiska funktionen. IL-12 stimulerar naturliga mördar (NK)-celler och driver differentieringen av CD4-positiva T-celler mot T-hjälpar 1 (Th1) fenotyp, IL-23 inducerar T-hjälpar-17 (Th17)-reaktionsvägen. Emellertid har onormal reglering av IL-12 och IL-23 associerats med immunmedierade sjukdomar, som t.ex. psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom och ulcerös kolit.

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

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

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

#### Immunisering

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

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Plackpsoriasis (vuxna)

Säkerhet och effekt för ustekinumab har utvärderats hos 1 996 patienter i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter som hade måttlig till svår plackpsoriasis och

som ansågs vara lämpliga kandidater för ljusterapi eller systemisk terapi. Därutöver jämfördes ustekinumab och etanercept i en randomiserad, aktivt kontrollerad studie med blindad bedömare hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis vilka antingen haft otillfredsställande respons på, var intoleranta mot eller hade en kontraindikation mot ciklosporin, MTX eller PUVA.

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

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

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

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

Det primära effektmåttet i dessa studier var andelen patienter som uppnådde PASI 75-svar vecka 12 jämfört med studiestart (se tabellerna 3 och 4).

**Tabell 3 Sammanfattning av klinisk respons i psoriasisstudie 1 (PHOENIX 1) och psoriasisstudie 2 (PHOENIX 2)**

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

PGA <sup>b</sup> utläkt 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-svar N (%)	6 (4 %)	124 (74 %) <sup>a</sup>	107 (65 %) <sup>a</sup>	130 (79 %) <sup>a</sup>	124 (81 %) <sup>a</sup>
Antal patienter > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75-svar N (%)	2 (2 %)	47 (54 %) <sup>a</sup>	63 (68 %) <sup>a</sup>	48 (56 %) <sup>a</sup>	67 (74 %) <sup>a</sup>
<b>Psoriasis-studie 2</b>					
Antal randomiserade patienter	410	409	411	397	400
PASI 50-svar N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) <sup>a</sup>	367 (89 %) <sup>a</sup>	369 (93 %) <sup>a</sup>	380 (95 %) <sup>a</sup>
PASI 75-svar N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) <sup>a</sup>	311 (76 %) <sup>a</sup>	276 (70 %) <sup>a</sup>	314 (79 %) <sup>a</sup>
PASI 90-svar N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) <sup>a</sup>	209 (51 %) <sup>a</sup>	178 (45 %) <sup>a</sup>	217 (54 %) <sup>a</sup>
PGA <sup>b</sup> utläkt eller minimal N (%)	18 (4 %)	277 (68 %) <sup>a</sup>	300 (73 %) <sup>a</sup>	241 (61 %) <sup>a</sup>	279 (70 %) <sup>a</sup>
Antal patienter ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75-svar N (%)	12 (4 %)	218 (73 %) <sup>a</sup>	225 (78 %) <sup>a</sup>	217 (76 %) <sup>a</sup>	226 (81 %) <sup>a</sup>
Antal patienter > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75-svar N (%)	3 (3 %)	55 (49 %) <sup>a</sup>	86 (71 %) <sup>a</sup>	59 (54 %) <sup>a</sup>	88 (74 %) <sup>a</sup>

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

<sup>b</sup> PGA = Physician Global Assessment (läkarens totala bedömning av förändringen)

**Tabell 4 Sammanfattning av klinisk respons vid vecka 12 i psoriasisstudie 3 (ACCEPT)**

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

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

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

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

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



I psoriasisstudie 1 visades vid vecka 2 och 12 signifikant större förbättringar från utgångsvärdet i DLQI för alla behandlingsgrupper med ustekinumab jämfört med placebo. Förbättringen kvarstod fram till och med vecka 28. På liknande sätt kunde signifikanta förbättringar observeras i psoriasisstudie 2 vid vecka 4 och 12, vilka kvarstod fram till och med vecka 24. I psoriasisstudie 1 var förbättringarna i nagelpsoriasis (Nail Psoriasis Severity Index), i de fysiska och mentala aspekterna i den sammanfattande delen av skattningsformuläret SF-36 samt i skattning enligt Itch Visual Analogue Scale (VAS) också signifikanta i alla behandlingsgrupper med ustekinumab jämfört med placebo. I psoriasisstudie 2 var förbättringarna i självskattningsformuläret Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS, angående sinnesstämning) och i Work Limitations Questionnaire (WLQ, angående arbetsbegränsningar) också signifikanta för alla behandlingsgrupper med ustekinumab jämfört med placebo.

#### Psoriasisartrit (PsA) (vuxna)

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

Säkerheten och effekten av ustekinumab har utvärderats i 927 patienter i två randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier i patienter med aktiv PsA ( $\geq 5$  svullna leder och  $\geq 5$  ömma leder) oavsett om dessa behandlades med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs) eller sjukdomsmodifierande antireumatiska läkemedel (DMARDs).

Patienterna i dessa studier hade haft sin PsA diagnos i minst 6 månader. Patienter inkluderades från varje subgrupp av PsA, inklusive polyartikulär artrit utan tecken på reumatiska knutor (39 %), spondylit med perifer artrit (28 %), asymmetrisk perifer artrit (21 %), distalt interfalangealt engagemang (12 %) och artrit mutilans (0,5 %). Fler än 70 % respektive 40 % av patienterna i båda studierna uppvisade entesit respektive daktylit vid baseline. Patienterna randomiserades för behandling med subkutant ustekinumab 45 mg, 90 mg eller placebo vid vecka 0 och 4 och därefter var 12:e vecka (q12w). Uppskattningsvis 50 % av patienterna fortsatte med stabila doser av MTX ( $\leq 25$  mg/vecka).

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

#### *Tecken och symtom*

Behandling med ustekinumab resulterade i en signifikant förbättring av mått på sjukdomsaktivitet jämfört med placebo vid vecka 24. Primär endpoint var andelen patienter som uppnådde en American College of Rheumatology (ACR) 20-svar vid vecka 24. De viktigaste effektresultaten visas i tabell 5 nedan.

**Tabell 5** Antal patienter som uppnådde kliniskt svar i Psoriasisartritstudie 1(PSUMMIT I) och studie 2 (PSUMMIT II) vid vecka 24

	Psoriasisartritstudie 1			Psoriasisartritstudie 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
<b>Antal randomiserade patienter</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
ACR 20-svar, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %) <sup>a</sup>	101 (50 %) <sup>a</sup>	21 (20 %)	45 (44 %) <sup>a</sup>	46 (44 %) <sup>a</sup>
ACR 50-svar, 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-svar, 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-svar, 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-svar, 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>
Kombinerad PASI 75 och ACR 20-svar, 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 ≤ 100 kg</b>	154	153	154	74	74	73
ACR 20-svar, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Antal patienter med ≥ 3 % BSA<sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75-svar, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
<b>Antal patienter &gt; 100 kg</b>	52	52	50	30	29	31
ACR 20-svar, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Antal patienter med ≥ 3 % BSA<sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75-svar, 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 ≥ 3 % av BSA täckt av psoriasis vid start

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

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

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

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

### *Röntgensvar*

Strukturell skada i både händer och fötter uttrycktes som förändring av totala van der Heijde-Sharp score (vdH-S score), modifierat för PsA genom tillägg av distala interfalangealleder i handen jämfört med baseline. En fördefinierad integrerad analys som kombinerar data från 927 patienter i både PsA studie 1 och 2 utfördes. Ustekinumab visade en statistiskt signifikant minskning av progressionen av strukturell skada jämfört med placebo mätt som förändring från baseline till vecka 24 i totala modifierade vdH-S score (score medelvärde  $\pm$  SD var  $0,97 \pm 3,85$  i placebogruppen jämfört med  $0,40 \pm 2,11$  och  $0,39 \pm 2,40$  i gruppen med 45 mg ( $p < 0,05$ ) respektive 90 mg ( $p < 0,001$ ) ustekinumab). Effekten från PsA studie 1 var starkast bidragande till resultaten. Effekten anses bevisad oavsett samtidig användning av MTX och bibehölls till och med vecka 52 (integrerad analys) och 100 (PsA studie 1).

### *Fysisk funktion och hälsorelaterad livskvalitet*

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

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

### Pediatrik population

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

### *Plackpsoriasis hos pediatrika patienter*

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

### *Ungdomar (12–17 år)*

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

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

Primärt effektmått var andelen patienter som fick PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) vid vecka 12. Sekundärt effektmått inkluderade PASI 75-svar, PASI 90-svar, förändring från baseline i Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI), förändring från baseline i total scale score av PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory) vid vecka 12. Vid vecka 12 visade patienter behandlade med ustekinumab signifikant större förbättring av sin psoriasis och hälsorelaterade livskvalitet jämfört med placebo (tabell 6).

Alla patienter följdes för effekt i upp till 52 veckor efter den första administreringen av studieläkemedel. Andelen patienter med PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) och andelen som nådde PASI 75 visade avvikelse mellan gruppen behandlad med ustekinumab och placebo vid det första besöket efter uppstart vid vecka 4, med maximum vid vecka 12. Förbättringar av PGA, PASI, CDLQI och PedsQL kvarstod till och med vecka 52 (tabell 6).

**Tabell 6: Sammanfattning av primära och sekundära effektmått vid vecka 12 och vecka 52**

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

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

<sup>b</sup> CDLQI: CDLQI är ett dermatologiskt instrument för att bedöma effekten av ett hudproblem på hälsorelaterad livskvalitet hos den pediatrika populationen. CDLQI 0 eller 1 indikerar ingen effekt på barnets livskvalitet.

<sup>c</sup> p = 0,002

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

<sup>e</sup> p = 0,028

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

#### *Barn (6–11 år)*

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

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

Primärt effektmått var andelen patienter som fick PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) vid vecka 12. Sekundära effektmått inkluderade PASI 75-svar, PASI 90-svar och förändring från baseline i Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) vid vecka 12. Vid vecka 12 visade patienter

behandlade med ustekinumab kliniskt betydelsefulla förbättringar av sin psoriasis och hälsorelaterade livskvalitet (tabell 7).

Alla patienter följdes för effekt i upp till 52 veckor efter den första administreringen av studieläkemedel. Andelen patienter med PGA-poäng ingen (0) eller minimal (1) vid vecka 12 var 77,3 %. Effekt (definierad som PGA 0 eller 1) observerades så tidigt som vid första besök efter uppstart vid vecka 4, och andelen patienter som uppnådde en PGA-poäng på 0 eller 1 ökade under vecka 16 och förblev därefter relativt stabil till och med vecka 52. Förbättringar av PGA, PASI och CDLQI kvarstod till och med vecka 52 (tabell 7).

**Tabell 7 Sammanfattning av primära och sekundära effektmått vid vecka 12 och vecka 52**  
**Pediatrik psoriasisstudie (CADMUS Jr.) (Ålder 6–11)**

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

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

### Crohns sjukdom

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

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

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

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

I både UNITI-1 och UNITI-2 var det en signifikant större andel av patienterna i den ustekinumab-behandlade gruppen som gav ett kliniskt svar och var i remission jämfört med placebogruppen (tabell 8). Så tidigt som vecka 3 var det kliniska svaret och remissionen betydande hos de ustekinumab-behandlade patienterna och de fortsatte att bli bättre fram till vecka 8. I dessa induktionsstudier var effekten större och bättre bibehållen i patientgruppen med de stegvis anpassade doserna jämfört med gruppen som fick en dos på 130 mg. Stegvis anpassad dosering är därför den rekommenderade intravenösa induktionsdosen.

**Tabell 8: Induktion av kliniskt svar och remission i UNITI-1 och UNITI-2**

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

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

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

\* Icke-svarande på anti-TNF $\alpha$

\*\* Icke-svarande på konventionell terapi

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

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

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

Signifikant högre andelar av patienterna bibehöll klinisk remission och kliniskt svar i de ustekinumab-behandlade grupperna jämfört med placebogruppen i vecka 44 (se tabell 9).

**Tabell 9: Bibehållande av kliniskt svar och klinisk remission i IM-UNITI (vecka 44; 52 veckor efter att induktionsdosen initierats)**

	Placebo*	90 mg ustekinumab var 8:e vecka	90 mg ustekinumab var 12:e vecka
	N = 131 <sup>†</sup>	N = 128 <sup>†</sup>	N = 129 <sup>†</sup>
Klinisk remission	36 %	53 % <sup>a</sup>	49 % <sup>b</sup>
Kliniskt svar	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 då underhållsterapin inleds	46 % (36/79)	67 % (52/78) <sup>a</sup>	56 % (44/78)

som enrollades från studie CRD3002 <sup>‡</sup>	44 % (31/70)	63 % (45/72) <sup>c</sup>	57 % (41/72)
som är anti-TNF $\alpha$ -naiva	49 % (25/51)	65 % (34/52) <sup>c</sup>	57 % (30/53)
som enrollades från studie CRD3001 <sup>§</sup>	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

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

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

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

‡ Patienter som inte svarade på konventionell terapi men svarade på anti-TNF $\alpha$ -terapi

§ Patienter som är anti-TNF $\alpha$ -refraktära/intoleranta

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

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

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

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

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

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

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

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

### Endoskopi

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

### Fistelsvar

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

### Hälsorelaterad livskvalitet

Hälsorelaterad livskvalitet bedömdes med enkäterna för inflammatorisk tarmsjukdom (IBDQ) och SF-36. Vid vecka 8 var graden av förbättringar hos patienterna som fick ustekinumab statistiskt signifikant större och av klinisk betydelse baserat på total poäng från IBDQ och SF-36 Mental Component Summary Score i både UNIFI-1 och UNIFI-2, och även SF-36 Physical Component Summary Score i UNIFI-2 jämfört med placebo. Dessa förbättringar bibehölls generellt sett bättre hos de ustekinumab-behandlade patienterna i IM-UNIFI-studien fram till vecka 44 jämfört med placebo. En förbättring av hälsorelaterad livskvalitet bibehölls generellt sett under förlängningen fram till vecka 252.

### Ulcerös kolit

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

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

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

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

I UNIFI-I var det en signifikant större andel av patienterna i den ustekinumab-behandlade gruppen som var i klinisk remission jämfört med placebogruppen i vecka 8 (tabell 10). Så tidigt som vecka 2, det tidigaste schemalagda studiebesöket, och vid varje besök efter det, uppvisade en högre andel av patienterna på ustekinumab ingen rektalblödning eller uppnådde normal avföringsfrekvens jämfört med patienterna på placebo. Signifikanta skillnader i partiell Mayo-poäng och symtomatisk remission observerades mellan ustekinumab och placebo så tidigt som vecka 2.

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

**Tabell 10: Sammanfattning av viktiga effektutfall i UNIFI-I (vecka 8)**

	<b>Placebo N = 319</b>	<b>Rekommenderad dos av ustekinumab<sup>‡</sup> N = 322</b>
Klinisk remission*	5 %	16 % <sup>a</sup>
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	9 % (15/158)	19 % (29/156) <sup>c</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi <sup>‡</sup>	1 % (2/161)	13 % (21/166) <sup>b</sup>



Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	0 % (0/47)	10 % (6/58) <sup>c</sup>
Kliniskt svar <sup>§</sup>	31 %	62 % <sup>a</sup>
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	35 % (56/158)	67 % (104/156) <sup>b</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi <sup>¥</sup>	27 % (44/161)	57 % (95/166) <sup>b</sup>
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	28 % (13/47)	52 % (30/58) <sup>c</sup>
Mukosal läkning <sup>†</sup>	14 %	27 % <sup>a</sup>
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	21 % (33/158)	33 % (52/156) <sup>c</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi	7 % (11/161)	21 % (35/166) <sup>b</sup>
Symtomatisk remission <sup>‡</sup>	23 %	45 % <sup>b</sup>
Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning <sup>‡</sup>	8 %	21 % <sup>b</sup>

<sup>£</sup> Infusionsdos av ustekinumab med användning av den kroppsvikt-baserade doseringen som anges i *tabell 1*.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Signifikant högre andel av patienterna var i klinisk remission i båda ustekinumab-behandlade grupperna jämfört med placebogruppen i vecka 44 (se tabell 11).

**Tabell 11: Sammanfattning av viktiga effektmått i UNIFI-M (vecka 44; 52 veckor efter att induktionsdosen initierats)**

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumab var 8:e vecka N = 176	90 mg ustekinumab var 12:e vecka N = 172
Klinisk remission**	24 %	44 % <sup>a</sup>	38 % <sup>b</sup>
Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	31 % (27/87)	48 % (41/85) <sup>d</sup>	49 % (50/102) <sup>d</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi <sup>¥</sup>	17 % (15/88)	40 % (36/91) <sup>c</sup>	23 % (16/70) <sup>d</sup>
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	15 % (4/27)	33 % (7/21) <sup>c</sup>	23 % (5/22) <sup>c</sup>
Bibehållande av kliniskt svar till och med vecka 44 <sup>§</sup>	45 %	71 % <sup>a</sup>	68 % <sup>a</sup>

Hos patienter som inte svarade på konventionell terapi, men svarade på ett biologiskt läkemedel	51 % (44/87)	78 % (66/85) <sup>c</sup>	77 % (78/102) <sup>c</sup>
Hos patienter som inte svarade på biologisk terapi <sup>¥</sup>	39 % (34/88)	65 % (59/91) <sup>a</sup>	56 % (39/70) <sup>b</sup>
Hos patienter som varken svarade på TNF eller vedolizumab	41 % (11/27)	67 % (14/21) <sup>c</sup>	50 % (11/22) <sup>c</sup>
Mukosal läkning <sup>†</sup>	29 %	51 % <sup>a</sup>	44 % <sup>b</sup>
Bibehållande av klinisk remission fram till vecka 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>
Bestående remission <sup>‡</sup>	35 %	57 % <sup>c</sup>	48 % <sup>d</sup>
Symtomatisk remission <sup>‡</sup>	45 %	68 % <sup>c</sup>	62 % <sup>d</sup>
Kombinerad symtomatisk remission och mukosal läkning <sup>‡</sup>	28 %	48 % <sup>c</sup>	41 % <sup>d</sup>

\* Efter svar på i.v. ustekinumab.

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

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

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

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

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

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

‡ Bestående remission definieras som partiell remission enligt Mayo vid  $\geq 80\%$  av alla besök före vecka 44 och som partiell remission enligt Mayo vid det sista besöket (vecka 44).

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

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

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

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

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

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

<sup>e</sup> Inte statistiskt signifikant

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

#### *Svarande på induktion med ustekinumab i vecka 16*

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

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

### *Studieförlängning*

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

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

### *Endoskopisk normalisering*

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

### *Histologisk och histo-endoskopisk mukosal läkning*

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

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

### *Hälsorelaterad livskvalitet*

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

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

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

### *Sjukhusinläggningar och kirurgi relaterade till ulcerös kolit*

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

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

#### Immunogenicitet

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

#### Pediatrik population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

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

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

#### Distribution

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

#### Metabolism

De exakta metabolismvägarna för ustekinumab är inte kända.

#### Eliminering

Medianvärdet för systemisk clearance (CL) efter en intravenös engångsadministrering till patienter med psoriasis låg mellan 1,99 och 2,34 ml/dag/kg. Medianvärdet av halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för ustekinumab var ungefär 3 veckor för patienter med psoriasis, psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit och låg inom intervallet 15 till 32 dagar i alla psoriasis- och psoriasisartritstudierna. En populationsfarmakokinetisk analys visade att skenbar clearance (CL/F) och skenbar distributionsvolym (V/F) var 0,465 l/dag respektive 15,7 l för patienter med psoriasis. CL/F för ustekinumab påverkades inte av kön. Populationsfarmakokinetiska analyser visade att det fanns en tendens till högre clearance för ustekinumab hos patienter som var positiva för antikroppar mot ustekinumab.

#### Linjäritet/icke-linjäritet

Den systemiska exponeringen av ustekinumab ( $C_{max}$  och AUC) ökade i huvudsak dosproportionerligt efter en intravenös engångsadministrering i ett doseringsintervall från 0,09 mg/kg till 4,5 mg/kg eller efter en subkutan engångsadministrering i ett doseringsintervall från ungefär 24 mg till 240 mg till patienter med psoriasis.

#### Jämförelse mellan engångs- och flergångsdoser

Tidsprofilen för serumkoncentrationen av ustekinumab var i regel förutsägbar efter subkutan engångs- eller flergångsadministrering. Hos patienter med psoriasis nåddes steady-state serumkoncentrationer

av ustekinumab vecka 28 efter initiala subkutana doser vecka 0 och 4 och därefter doser var 12:e vecka. Medianvärdet för dalkoncentrationerna vid steady-state låg mellan 0,21 µg/ml och 0,26 µg/ml (45 mg) och mellan 0,47 µg/ml och 0,49 µg/ml (90 mg). Ingen uppenbar ackumulering av serumkoncentrationen av ustekinumab kunde observeras efter subkutan administrering var 12:e vecka.

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

#### Viktpåverkan på farmakokinetiken

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

#### Justering av doseringsfrekvens

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

#### Särskilda populationer

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

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

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

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

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

#### Reglering av CYP450-enzym

Effekten av IL-12 eller IL-23 på regleringen av CYP450-enzym har utvärderats i en *in vitro*-studie där humana hepatocyter användes. Studien visade att IL-12 och/eller IL-23 i koncentrationen 10 ng/ml inte påverkade enzymaktiviteten för humana CYP450-enzym (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eller 3A4; se avsnitt 4.5).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Histidin  
Histidinhydrokloridmonohydrat  
Polysorbat 80  
Sackaros  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

Pyzhiva 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta  
24 månader

Pyzhiva 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta  
24 månader

Enskilda förfyllda sprutor kan förvaras i rumstemperatur vid högst 30 °C under en period på upp till 1 månad. Den förfyllda sprutan är ljuskänslig och ska förvaras i originalkartongen. Anteckna datumet då den förfyllda sprutan först tas ut ur kylan på avsett ställe på ytterkartongen. I slutet av denna period kan produkten ställas tillbaka i kylan. Kassera sprutan vid förvaring i rumstemperatur om den inte används inom 1 månad eller när det ursprungliga utgångsdatumet har passerat, beroende på vilket som

inträffar först.

#### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

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

#### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Pyzchiva 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

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

Pyzchiva 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta

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

Varje förpackning Pyzchiva innehåller 1 förfylld spruta.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

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

Pyzchiva innehåller inte konserveringsmedel och ej använt läkemedel som finns kvar i sprutan ska därför inte användas. Pyzchiva levereras som sterilförfylld spruta för engångsbruk. Sprutan får aldrig återanvändas. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pyzchiva 45 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta  
EU/1/24/1801/001

Pyzchiva 90 mg injektionsvätska, lösning, i förfylld spruta  
EU/1/24/1801/002

### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: DD månad ÅÅÅÅ

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

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



## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT  
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR  
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE  
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR  
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH  
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

**B. VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### YTTERKARTONG (130 mg)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pyzchiva 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning  
ustekinumab (ustekinumabum)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje injektionsflaska innehåller 130 mg ustekinumab i 26 ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, metionin, dinatriumedetat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning  
26 ml = 130 mg  
1 injektionsflaska

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej skakas.  
Läs bipacksedeln före användning.  
Endast för engångsbruk.  
Intravenös användning efter spädning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.  
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/24/1801/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**TEXT PÅ INJEKTIONSFLASKANS ETIKETT (130 mg)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pyzchiva 130 mg koncentrat till infusion  
Ustekinumab (ustekinumabum)

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

För i.v. användning efter spädning.  
Får ej skakas.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

26 ml = 130 mg

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### TEXT PÅ FÖRFYLLEDA SPRUTANS KARTONG (45 mg)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Pyzchiva 45 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
ustekinumab (ustekinumabum)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

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

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
0,5 ml = 45 mg  
1 förfylld spruta

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej skakas.  
Subkutan användning  
Enbart för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP  
Skriv datum då produkten togs ut ur kylan.

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.



Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) under en period på upp till 1 månad, men får inte överskrida det ursprungliga utgångsdatumet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/24/1801/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyzchiva 45 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**TEXT PÅ FÖRFYLLEDA SPRUTANS ETIKETT (45 mg)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pyzchiva 45 mg injektion  
ustekinumab (ustekinumabum)  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,5 ml = 45 mg

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### TEXT PÅ FÖRFYLLEDA SPRUTANS KARTONG (90 mg)

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Pyzchiva 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
ustekinumab (ustekinumabum)

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En förfylld spruta innehåller 90 mg ustekinumab i 1 ml.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros, vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta  
1 ml = 90 mg  
1 förfylld spruta

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Får ej skakas.  
Subkutan användning  
Enbart för engångsbruk.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP  
Skriv datum då produkten togs ut ur kylan.

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.  
Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Kan förvaras i rumstemperatur (vid högst 30 °C) under en period på upp till 1 månad, men får inte överskrida det ursprungliga utgångsdatumet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/24/1801/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Pyzchiva 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**TEXT PÅ FÖRFYLLEDA SPRUTANS ETIKETT (90 mg)**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Pyzchiva 90 mg injektion  
ustekinumab (ustekinumabum)  
s.c.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml = 90 mg

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Pyzchiva 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning** ustekinumab (ustekinumabum)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

**Denna bipacksedel har skrivits för den person som tar läkemedlet.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pyzchiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pyzchiva
3. Hur Pyzchiva kommer att ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pyzchiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Pyzchiva är och vad det används för**

##### **Vad Pyzchiva är**

Pyzchiva innehåller den aktiva substansen ustekinumab, som är en så kallad monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som känner igen och binder sig specifikt till särskilda proteiner i kroppen.

Pyzchiva tillhör en grupp läkemedel som kallas ”immunsuppressiva medel”. Dessa läkemedel verkar genom att hämma en del av immunförsvaret.

##### **Vad Pyzchiva används för**

Pyzchiva används för att behandla följande inflammatoriska sjukdomar:

- måttlig till svår Crohns sjukdom – hos vuxna
- måttlig till svår ulcerös kolit – hos vuxna.

##### **Crohns sjukdom**

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra eller inte tål dessa läkemedel kan du komma att få Pyzchiva för att minska dina sjukdomssymtom.

##### **Ulcerös kolit**

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom. Om du har ulcerös kolit får du först andra läkemedel. Om du inte får tillräcklig effekt eller inte tål dessa läkemedel kan du få Pyzchiva för att minska tecknen och symtomen på din sjukdom.

## 2. Vad du behöver veta innan du använder Pyzchiva

### Använd inte Pyzchiva:

- **om du är allergisk mot ustekinumab** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du har en aktiv infektion** som läkaren anser vara betydelsefull.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva. Läkaren kommer att kontrollera hur bra du mår före behandling. Tala om för läkaren om du har några andra sjukdomar före behandling. Tala även om för läkaren om du nyligen varit i kontakt med någon som kan ha haft tuberkulos. Läkaren kommer att undersöka dig och göra ett tuberkulostest innan du behandlas med Pyzchiva. Om läkaren anser att du är i riskzonen för tuberkulos kommer du eventuellt att behandlas med läkemedel mot tuberkulos.

### Se upp för allvarliga biverkningar

Pyzchiva kan orsaka allvarliga biverkningar, inklusive allergiska reaktioner och infektioner. Du måste vara uppmärksam på vissa tecken på sjukdom när du tar Pyzchiva. Se ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4 för en fullständig förteckning över dessa biverkningar.

### Innan du använder Pyzchiva, tala om för läkaren:

- **om du någonsin har haft en allergisk reaktion** mot ustekinumab. Fråga din läkare om du är osäker.
- **om du tidigare har haft någon typ av cancer** - detta på grund av att immunsuppressiva läkemedel som ustekinumab försvagar en del av immunförsvaret. Detta kan öka risken för cancer.
- **om du har behandlats för psoriasis med andra biologiska läkemedel (ett läkemedel tillverkat från en biologisk källa och som vanligtvis ges som injektion)** – risken för cancer kan var högre.
- **om du har eller nyligen har haft en infektion eller om du har några onormala hudöppningar (fistlar).**
- **om du har några nya eller förändrade skador** inom området med psoriasis eller på intakt hud.
- **om du får någon annan behandling mot psoriasis och/eller psoriasisartrit** - t.ex. ett annat immunsuppressivt medel eller ljusterapi (när din kropp behandlas med en typ av ultraviolett (UV) ljus). Dessa behandlingar kan också försvaga en del av immunförsvaret. Samtidig användning av dessa behandlingar med ustekinumab har inte studerats. Det är dock möjligt att det kan öka risken för sjukdomar relaterade till ett svagare immunförsvaret.
- **om du får eller någonsin har fått injektioner för att behandla allergier** - det är inte känt om ustekinumab kan påverka dessa.
- **om du är över 65 år** - du kan vara mer benägen att få infektioner.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva.

Vissa patienter har upplevt lupusliknande reaktioner, inklusive hudlupus eller lupusliknande syndrom, under behandling med ustekinumab. Tala omedelbart med läkare om du får röda, upphöjda, fjällande utslag, ibland med en mörkare kant, på hudområden som exponerats för sol, eller om du samtidigt har ledsmärtor.

### Hjärtinfarkt och stroke

Hjärtinfarkt och stroke har observerats i en studie hos patienter med psoriasis som behandlats med ustekinumab. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera dina riskfaktorer för hjärtsjukdom och



stroke för att säkerställa att de behandlas på lämpligt sätt. Sök omedelbart läkarvård om du utvecklar bröstsmärta, svaghet eller onormal förmimelse på ena sidan av kroppen, hängande ansikte eller tal- eller synavvikelser.

### **Barn och ungdomar**

Ustekinumab rekommenderas inte för barn under 18 år med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit eftersom det inte finns några studier utförda på denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel, vacciner och Pyzchiva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal:

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
- om du nyligen har vaccinerat dig eller står i begrepp att göra det. Vissa typer av vaccin (levande vacciner) ska inte ges samtidigt som du använder Pyzchiva.
- om du fick Pyzchiva under graviditet, berätta för ditt barns läkare om behandlingen med Pyzchiva innan barnet får något vaccin, inklusive levande vacciner såsom BCG-vaccin (används för att förebygga tuberkulos). Levande vacciner rekommenderas inte till ditt barn under de första sex månaderna efter födseln om du fick Pyzchiva under graviditet, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.

### **Graviditet och amning**

- Användning av Pyzchiva under graviditet bör undvikas. Effekten av ustekinumab på gravida kvinnor är inte känd. Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med ustekinumab och i minst 15 veckor efter avslutad behandling.
- Rådfråga läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- Ustekinumab kan passera från livmodern till det ofödda barnet. Om du fick Pyzchiva under din graviditet kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Innan ditt barn får något vaccin är det viktigt att berätta för ditt barns läkare eller annan sjukvårdspersonal om du fick Pyzchiva under din graviditet. Levande vacciner såsom BCG-vaccin (används för att förebygga tuberkulos) rekommenderas inte till ditt barn under de första sex månaderna efter födseln om du fick Pyzchiva under graviditet, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.
- Ustekinumab kan utsöndras i bröstmjolk i mycket små mängder. Rådfråga läkare om du ammar eller om du planerar att amma. Du och din läkare avgör om du bör amma eller använda ustekinumab – gör inte både och.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **Pyzchiva innehåller natrium**

Pyzchiva innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Innan du får Pyzchiva blandas det dock med en lösning som innehåller natrium. Tala med din läkare om du har ordinerats saltfattig kost.

## **3. Hur Pyzchiva kommer att ges**

Pyzchiva är avsett att användas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet av diagnos och behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit.

Pyzchiva 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, kommer att ges till dig av din läkare genom dropp via en ven i armen (intravenös infusion) i minst en timme. Tala med läkaren om när du ska ta injektionerna och när du ska komma på återbesök.

### **Hur stor mängd Pyzchiva som ges**

Läkaren kommer att bestämma hur mycket Pyzchiva du behöver få och hur länge.

### Vuxna 18 år och äldre

- Läkaren kommer att beräkna den rekommenderade dosen för intravenös infusion baserat på din kroppsvikt.

Din kroppsvikt	Dos
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg till ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Efter den intravenösa startdosen får du nästa dos på 90 mg Pyzchiva genom en injektion under huden (subkutan injektion) efter 8 veckor och därefter var 12:e vecka.

### Hur Pyzchiva ges

- Den första dosen Pyzchiva för behandling av Crohns sjukdom eller ulcerös kolit ges av en läkare genom dropp via en ven i armen (intravenös infusion).

Rådfråga läkare om du har några frågor om att få Pyzchiva.

### Om du har glömt att använda Pyzchiva

Om du glömmer eller missar ett besök där du ska få din dos, kontakta läkare för att boka en ny tid.

### Om du slutar att använda Pyzchiva

Det är inte farligt att sluta använda ustekinumab. Dina symtom kan dock återkomma, om du slutar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### Allvarliga biverkningar

Vissa patienter kan få allvarliga biverkningar som kan kräva brådskande behandling.

#### **Allergiska reaktioner - dessa kan behöva akut vård. Tala om för läkaren eller sök akut läkarhjälp om du märker något av följande symtom.**

- Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi) är sällsynta hos personer som tar ustekinumab (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare). Symtomen inkluderar:
  - svårighet att andas eller svälja
  - lågt blodtryck, vilket kan orsaka yrsel eller svindel
  - svullnad av ansikte, läppar, mun eller hals.
- Vanliga tecken på en allergisk reaktion inkluderar hudutslag och nässelutslag (dessa kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

#### **Infusionsrelaterade reaktioner – Om du behandlas för Crohns sjukdom eller ulcerös kolit ges den första dosen ustekinumab genom dropp i en ven (intravenös infusion). En del patienter har upplevt allvarliga allergiska reaktioner under infusionen.**

**I sällsynta fall har allergiska lungreaktioner och lunginflammation rapporterats hos patienter som får ustekinumab. Tala omedelbart om för läkare om du utvecklar symtom som hosta, andnöd och feber.**

Om du har en allvarlig allergisk reaktion, kan din läkare besluta att du inte ska använda Pyzchiva igen.

**Infektioner - dessa kan behöva akut vård. Tala om för läkaren omedelbart om du märker**

**något av följande tecken.**

- Infektioner i näsa eller svalg och vanlig förkylning är vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare).
- Infektioner i luftvägarna är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- Inflammation i vävnaden under huden (cellulit) är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).
- Bältros (en typ av smärtsamma utslag med blåsor) är mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Ustekinumab kan försämra din förmåga att bekämpa infektioner. Vissa infektioner kan bli allvarliga och kan inkludera infektioner orsakade av virus, svamp, bakterier (inklusive tuberkulos) eller parasiter, inklusive infektioner som främst uppkommer hos personer med ett försvagat immunsystem (opportunistiska infektioner). Opportunistiska infektioner i hjärnan (encefalit, meningit), lungorna och ögonen har rapporterats hos patienter som behandlas med ustekinumab.

Du måste vara uppmärksam på infektionstecken när du använder ustekinumab. Dessa inkluderar:

- feber, influensaliknande symtom, nattliga svettningar, viktnedgång
- trötthetskänsla eller andfåddhet, hosta, som inte ger med sig
- varm, röd och smärtsam hud, eller ett smärtsamt hudutslag med blåsor
- sveda när du kissar
- diarré
- synstörningar eller synbortfall
- huvudvärk, nackstelhet, ljuskänslighet, illamående eller förvirring.

Tala omedelbart om för läkaren om du märker något av dessa tecken på infektion. Det kan vara tecken på infektioner som luftvägsinfektioner, hudinfektioner, bältros eller opportunistiska infektioner som kan ge allvarliga komplikationer. Tala om för läkaren om du har någon form av infektion som inte försvinner eller hela tiden kommer tillbaka. Din läkare kan besluta att du inte ska använda ustekinumab tills infektionen går bort. Tala också om för din läkare om du har några öppna skärsår eller sår eftersom dessa kan bli infekterade.

**Hudfjällning – ökad rodnad och hudfjällning över ett stort område på kroppen kan vara symtom på erytroderm psoriasis eller exfoliativ dermatit, vilka är allvarliga hudsjukdomar. Du ska omedelbart tala om för läkaren om du märker något av dessa tecken.**

**Övriga biverkningar**

**Vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- diarré
- illamående
- kräkningar
- trötthetskänsla
- yrsel
- huvudvärk
- klåda (pruritus)
- rygg-, muskel- eller ledvärk
- halsont
- rodnad och smärta vid injektionsstället
- bihåleinflammation.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- tandinfektioner

- vaginal svampinfektion
- depression
- täppt näsa
- blödning, blåmärke, hårdhet, svullnad, klåda vid injektionsstället
- svaghetskänsla
- hängande ögonlock och insjunkna muskler på ena sidan av ansiktet ("ansiktsförflamning" eller "Bells pares"), som vanligtvis är tillfällig
- en förändring av psoriasisen med rodnad och nya små, gula eller vita hudblåsor, ibland med feber (pustulös psoriasis)
- hudfjällning (hudexfoliation)
- akne.

**Sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare):

- rodnad och hudfjällning över ett stort område på kroppen, som kan kliar eller vara smärtsamt (exfoliativ dermatit). Liknande symtom utvecklas ibland som en naturlig förändring av typen av psoriasissymtom (erythroderm psoriasis).
- inflammation i små blodkärl som kan leda till hudrodnad med små, röda eller lila upphöjningar, feber eller ledsmärta (vaskulit).

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- blåsor på huden som kan vara röda, kliande och smärtsamma (bullös pemfigoid)
- hudlupus eller lupusliknande syndrom (röda, upphöjda, fjällande utslag på solexponerade hudområden, eventuellt med samtidig ledsmärta).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Pyzchiva ska förvaras

- Pyzchiva 130 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning, ges på ett sjukhus eller en mottagning och patienterna ska inte behöva förvara eller hantera det.
- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Injektionsflaskorna med Pyzchiva får inte skakas. Om läkemedlet skakas kraftigt under en längre tid kan det förstöras.

### Använd inte detta läkemedel:

- efter det utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- om vätskan är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar (för ytterligare information, se avsnitt 6, "Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar").
- om du vet, eller misstänker att läkemedlet har utsatts för extrema temperaturer (t.ex. oavsiktligt har frysts eller upphettats).
- om läkemedlet har skakats kraftigt.
- om förseglingen är bruten.

Pyzchiva är endast för engångsbruk. All utspädd infusionsvätska eller oanvänt läkemedel i injektionsflaskan och sprutan ska kastas bort enligt gällande anvisningar.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ustekinumab. En injektionsflaska innehåller 130 mg ustekinumab i 26 ml.
- Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, metionin, dinatriumedetat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pyzhiva är ett klart, färglöst till svagt gulaktigt koncentrat till infusionsvätska, lösning. Läkemedlet levereras i en kartongförpackning med en 30 ml injektionsflaska av glas för engångsbruk. En injektionsflaska innehåller 130 mg ustekinumab i 26 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.**

**Övriga informationskällor**

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

---

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

**Spårbarhet:**

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

**Anvisningar för spädning:**

Pyzchiva koncentrat till infusionsvätska, lösning, måste spädas, beredas och ges via infusion med aseptisk teknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

1. Beräkna dos och antalet Pyzchiva-injektionsflaskor som krävs baserat på patientens vikt (se avsnitt 3, tabell 1). Varje 26 ml injektionsflaska Pyzchiva innehåller 130 mg ustekinumab.
2. Ta ut och kassera sedan en volym natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) från en 250 ml infusionspåse som motsvarar den volym Pyzchiva som ska tillsättas. (Kassera 26 ml natriumklorid för varje injektionsflaska Pyzchiva som behövs; för 2 injektionsflaskor – kassera 52 ml, för 3 injektionsflaskor – kassera 78 ml, för 4 injektionsflaskor – kassera 104 ml.) Alternativt kan en infusionspåse på 250 ml med en natriumkloridinjektion på 4,5 mg/ml (0,45 %) USP, användas.
3. Ta ut 26 ml Pyzchiva från varje injektionsflaska som behövs och tillsätt det till 250 ml infusionspåsen. Slutvolymen i infusionspåsen ska vara 250 ml. Blanda varsamt.

4. Granska den utspädda lösningen visuellt före infusionen. Använd ej om det finns synliga ogenomskinliga partiklar, missfärgningar eller främmande partiklar.
5. Ge den utspädda lösningen via infusion under en tidsperiod på minst en timme. Infusionen ska genomföras inom 72 timmar efter spädning i infusionspåsen. Om så krävs kan den spädda infusionsvätskan förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 1 månad och vid rumstemperatur upp till 30 °C i ytterligare 72 timmar efter att den tagit ut ur kylskåpet, inklusive infusionsperioden.
6. Använd endast ett infusionsset med ett sterilt, icke-pyrogent, lågproteinbindande in-line-filter (porstorlek 0,2 mikrometer).
7. Varje injektionsflaska är endast för engångsbruk och ej använt läkemedel ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### Förvaring

Den utspädda infusionsvätskan kan förvaras i rumstemperatur upp till 30 °C i upp till 72 timmar, inklusive infusionsperioden. Vid behov kan den utspädda infusionsvätskan förvaras vid 2 °C till 8 °C i upp till 1 månad och vid rumstemperatur upp till 30 °C i ytterligare 72 timmar efter att den tagits ut från kylskåpet, inklusive infusionsperioden. Får ej frysas.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Pyzchiva 45 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta** ustekinumab (ustekinumabum)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

**Denna bipacksedel har skrivits för den person som tar läkemedlet. Om du är den förälder eller vårdnadshavare som ska ge Pyzchiva till ett barn, ska du noggrant läsa igenom denna bipacksedel.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pyzchiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pyzchiva
3. Hur du använder Pyzchiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pyzchiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Pyzchiva är och vad det används för**

##### **Vad Pyzchiva är**

Pyzchiva innehåller den aktiva substansen ustekinumab, som är en så kallad monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som känner igen och binder sig specifikt till särskilda proteiner i kroppen.

Pyzchiva tillhör en grupp läkemedel som kallas ”immunsuppressiva medel”. Dessa läkemedel verkar genom att hämma en del av immunförsvaret.

##### **Vad Pyzchiva används för**

Pyzchiva används för att behandla följande inflammatoriska sjukdomar:

- plackpsoriasis – hos vuxna och barn 6 år och äldre
- psoriasisartrit – hos vuxna
- måttlig till svår Crohns sjukdom – hos vuxna
- måttlig till svår ulcerös kolit – hos vuxna.

##### **Plackpsoriasis**

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar inflammation som drabbar huden och naglarna. Pyzchiva kommer att minska inflammationen och andra tecken på sjukdomen.

Pyzchiva används hos vuxna patienter med måttlig eller svår plackpsoriasis, som inte kan använda ciklosporin, metotrexat eller ljusterapi, eller när dessa behandlingsmetoder inte har gett effekt.

Pyzchiva används till barn och ungdomar 6 år och äldre med måttlig till svår plackpsoriasis som inte



tål ljusterapi eller andra systemiska behandlingar eller om dessa behandlingar inte har fungerat.

### **Psoriasisartrit**

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom, som vanligtvis drabbar personer med psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Pyzchiva för att:

- minska tecknen och symtomen på din sjukdom
- förbättra din fysiska funktion
- bromsa upp försämringen av dina ledsador.

### **Crohns sjukdom**

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra eller inte tål dessa läkemedel kan du komma att få Pyzchiva för att minska dina sjukdomssymtom.

### **Ulcerös kolit**

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom. Om du har ulcerös kolit får du först andra läkemedel. Om du inte får tillräcklig effekt eller inte tål dessa läkemedel kan du få Pyzchiva för att minska tecknen och symtomen på din sjukdom.

## **2. Vad du behöver veta innan du använder Pyzchiva**

### **Använd inte Pyzchiva:**

- **om du är allergisk mot ustekinumab** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du har en aktiv infektion** som läkaren anser vara betydelsefull.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva. Läkaren kommer att kontrollera hur bra du mår före varje behandling. Tala om för läkaren om du har några andra sjukdomar före varje behandling. Tala även om för läkaren om du nyligen varit i kontakt med någon som kan ha haft tuberkulos. Läkaren kommer att undersöka dig och göra ett tuberkulostest innan du behandlas med Pyzchiva. Om läkaren anser att du är i riskzonen för tuberkulos kommer du eventuellt att behandlas med läkemedel mot tuberkulos.

### **Se upp för allvarliga biverkningar**

Pyzchiva kan orsaka allvarliga biverkningar, inklusive allergiska reaktioner och infektioner. Du måste vara uppmärksam på vissa tecken på sjukdom när du tar Pyzchiva. Se ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4 för en fullständig förteckning över dessa biverkningar.

### **Innan du använder Pyzchiva, tala om för läkaren:**

- **om du någonsin har haft en allergisk reaktion** mot ustekinumab. Fråga din läkare om du är osäker.
- **om du tidigare har haft någon typ av cancer** - detta på grund av att immunsuppressiva läkemedel som ustekinumab försvagar en del av immunförsvaret. Detta kan öka risken för cancer.
- **om du har behandlats för psoriasis med andra biologiska läkemedel (ett läkemedel tillverkat från en biologisk källa och som vanligtvis ges som injektion)** – risken för cancer kan var högre.
- **om du har eller nyligen har haft en infektion**
- **om du har några nya eller förändrade skador** inom området med psoriasis eller på intakt hud.

- **om du får någon annan behandling mot psoriasis och/eller psoriasisartrit** - t.ex. ett annat immunsuppressivt medel eller ljusterapi (när din kropp behandlas med en typ av ultraviolet (UV) ljus). Dessa behandlingar kan också försvaga en del av immunförsvaret. Samtidig användning av dessa behandlingar med ustekinumab har inte studerats. Det är dock möjligt att det kan öka risken för sjukdomar relaterade till ett svagare immunförsvaret.
- **om du får eller någonsin har fått injektioner för att behandla allergier** - det är inte känt om ustekinumab kan påverka dessa.
- **om du är över 65 år** - du kan vara mer benägen att få infektioner.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva.

Vissa patienter har upplevt lupusliknande reaktioner, inklusive hudlupus eller lupusliknande syndrom, under behandling med ustekinumab. Tala omedelbart med läkare om du får röda, upphöjda, fjällande utslag, ibland med en mörkare kant, på hudområden som exponerats för sol, eller om du samtidigt har ledsmärtor.

### **Hjärtinfarkt och stroke**

Hjärtinfarkt och stroke har observerats i en studie hos patienter med psoriasis som behandlats med ustekinumab. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera dina riskfaktorer för hjärtsjukdom och stroke för att säkerställa att de behandlas på lämpligt sätt. Sök omedelbart läkarvård om du utvecklar bröstsmärta, svaghet eller onormal förmimelse på ena sidan av kroppen, hängande ansikte eller tal- eller synavvikelser.

### **Barn och ungdomar**

Ustekinumab rekommenderas inte för barn med psoriasis under 6 år eller för användning hos barn under 18 år med psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit eftersom det inte finns några studier utförda på denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel, vacciner och Pyzchiva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal:

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
- om du nyligen har vaccinerat dig eller står i begrepp att göra det. Vissa typer av vaccin (levande vacciner) ska inte ges samtidigt som du använder Pyzchiva.
- om du fick Pyzchiva under graviditet, berätta för ditt barns läkare om behandlingen med Pyzchiva innan barnet får något vaccin, inklusive levande vacciner såsom BCG-vaccin (används för att förebygga tuberkulos). Levande vacciner rekommenderas inte till ditt barn under de första sex månaderna efter födseln om du fick Pyzchiva under graviditet, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.

### **Graviditet och amning**

- Användning av Pyzchiva under graviditet bör undvikas. Effekten av ustekinumab på gravida kvinnor är inte känd. Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med ustekinumab och i minst 15 veckor efter avslutad behandling.
- Rådfråga läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- Pyzchiva kan passera från livmodern till det ofödda barnet. Om du fick Pyzchiva under din graviditet kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Innan ditt barn får något vaccin är det viktigt att berätta för ditt barns läkare eller annan sjukvårdspersonal om du fick Pyzchiva under din graviditet. Levande vacciner såsom BCG-vaccin (används för att förebygga tuberkulos) rekommenderas inte till ditt barn under de första sex månaderna efter födseln om du fick Pyzchiva under graviditet, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.
- Ustekinumab kan utsöndras i bröstmjölk i mycket små mängder. Rådfråga läkare om du ammar eller om du planerar att amma. Du och din läkare avgör om du bör amma eller använda ustekinumab – gör inte både och.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### **3. Hur du använder Pyzchiva**

Pyzchiva är avsett att användas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet av att behandla de sjukdomar som Pyzchiva är avsett för.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Tala med läkaren om när du ska ta injektionerna och när du ska komma på återbesök.

#### **Hur stor mängd Pyzchiva som ges**

Läkaren kommer att bestämma hur mycket Pyzchiva du behöver använda och hur länge.

#### **Vuxna 18 år och äldre**

##### **Psoriasis eller psoriasisartrit**

- Rekommenderad startdos är 45 mg Pyzchiva. Patienter som väger över 100 kilogram (kg) kan starta med dosen 90 mg istället för 45 mg.
- Efter startdosen får du nästa dos efter 4 veckor och därefter var 12:e vecka. Efterföljande doser är oftast samma som startdosen.

##### **Crohns sjukdom eller ulcerös kolit**

- Under behandlingen kommer den första dosen på cirka 6 mg/kg Pyzchiva att ges till dig av din läkare genom dropp via en ven i armen (intravenös infusion). Efter att du fått den första dosen kommer du att få nästa dos på 90 mg Pyzchiva efter 8 veckor och därefter var 12:e vecka genom en injektion under huden (subkutan).
- Hos vissa patienter, efter den första injektionen under huden, kan 90 mg Pyzchiva ges var 8:e vecka. Din läkare kommer att bestämma när du ska få din nästa dos.

#### **Barn och ungdomar 6 år och äldre**

##### **Psoriasis**

- Pyzchiva används inte till barn och ungdomar med plackpsoriasis som väger under 60 kg, eftersom Pyzchiva enbart är tillgängligt som förfyllda sprutor med 45 och 90 mg för subkutan injektion. Det är därför inte möjligt att administrera Pyzchiva till patienter som kräver mindre än en full dos på 45 mg. Om en alternativ dos krävs ska en annan ustekinumab-produkt 45 mg injektionsvätska, lösning i injektionsflaskor med viktbaserad dosering användas istället.
- Läkaren räknar ut den dos som passar dig, inklusive den mängd (volym) Pyzchiva som ska injiceras för att ge rätt dos. Rätt dos för dig beror på kroppsvikt vid den tid då varje dos ges.
- Om du väger 60 till 100 kg är rekommenderad dos Pyzchiva 45 mg.
- Om du väger mer än 100 kg är rekommenderad dos Pyzchiva 90 mg.
- Efter startdosen får du nästa dos efter 4 veckor och därefter var 12:e vecka.

#### **Hur Pyzchiva ges**

- Pyzchiva ges som en injektion under huden (subkutan). I början av behandlingen injiceras Pyzchiva normalt av sjukvårdspersonal.
- Du kan emellertid själv injicera Pyzchiva om läkaren i samråd med dig anser att det är lämpligt. I så fall kommer du att få undervisning i hur du injicerar Pyzchiva.
- För instruktioner om hur man injicerar Pyzchiva, se "Instruktioner för administrering" i slutet av denna bipacksedel.

Rådfråga läkare om du har några frågor om hur du ska injicera.

#### **Om du använt för stor mängd av Pyzchiva**

Om du använt eller någon annan har gett dig för stor mängd Pyzchiva, kontakta genast läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med läkemedlets ytterkartong, även om den är tom.

### **Om du har glömt att använda Pyzchiva**

Om du glömmet att ta en dos, kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att använda Pyzchiva**

Det är inte farligt att sluta använda ustekinumab. Dina symtom kan dock återkomma, om du slutar. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Vissa patienter kan få allvarliga biverkningar som kan kräva brådskande behandling.

#### **Allergiska reaktioner - dessa kan behöva akut vård. Tala om för läkaren eller sök akut läkarhjälp om du märker något av följande symtom.**

- Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi) är sällsynta hos personer som tar ustekinumab (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer). Symtomen inkluderar:
  - svårighet att andas eller svälja
  - lågt blodtryck, vilket kan orsaka yrsel eller svindel
  - svullnad av ansikte, läppar, mun eller hals.
- Vanliga tecken på en allergisk reaktion inkluderar hudutslag och nässelutslag (dessa kan drabba upp till 1 av 100 användare).

#### **I sällsynta fall har allergiska lungreaktioner och lunginflammation rapporterats hos patienter som får ustekinumab. Tala omedelbart om för läkare om du utvecklar symtom som hosta, andnöd och feber.**

Om du har en allvarlig allergisk reaktion, kan din läkare besluta att du inte ska använda Pyzchiva igen.

#### **Infektioner - dessa kan behöva akut vård. Tala om för läkaren omedelbart om du märker något av följande tecken.**

- Infektioner i näsa eller svalg och vanlig förkylning är vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 användare).
- Infektioner i luftvägarna är mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare).
- Inflammation i vävnaden under huden (cellulit) är mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare).
- Bältros (en typ av smärtsamma utslag med blåsor) är mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare).

Ustekinumab kan försämra din förmåga att bekämpa infektioner. Vissa infektioner kan bli allvarliga och kan inkludera infektioner orsakade av virus, svamp, bakterier (inklusive tuberkulos) eller parasiter, inklusive infektioner som främst uppkommer hos personer med ett försvagat immunsystem (opportunistiska infektioner). Opportunistiska infektioner i hjärnan (encefalit, meningit), lungorna och ögonen har rapporterats hos patienter som behandlas med ustekinumab.

Du måste vara uppmärksam på infektionstecken när du använder ustekinumab. Dessa inkluderar:

- feber, influensaliknande symtom, nattliga svettningar, viktnedgång
- trötthetskänsla eller andfåddhet, hosta, som inte ger med sig
- varm, röd och smärtsam hud, eller ett smärtsamt hudutslag med blåsor

- sveda när du kissar
- diarré
- synstörningar eller synbortfall
- huvudvärk, nackstelhet, ljuskänslighet, illamående eller förvirring.

Tala omedelbart om för läkaren om du märker något av dessa tecken på infektion. Det kan vara tecken på infektioner som luftvägsinfektioner, hudinfektioner, bältros eller opportunistiska infektioner som kan ge allvarliga komplikationer. Tala om för läkaren om du har någon form av infektion som inte försvinner eller hela tiden kommer tillbaka. Din läkare kan besluta att du inte ska använda ustekinumab förrän infektionen går bort. Tala också om för din läkare om du har några öppna skärsår eller sår eftersom dessa kan bli infekterade.

**Hudfjällning – ökad rodnad och hudfjällning över ett stort område på kroppen kan vara symtom på erythroderm psoriasis eller exfoliativ dermatit, vilka är allvarliga hudsjukdomar. Du ska omedelbart tala om för läkaren om du märker något av dessa tecken.**

### Övriga biverkningar

**Vanliga biverkningar** (kan drabba upp till 1 användare av 10):

- diarré
- illamående
- kräkningar
- trötthetskänsla
- yrsel
- huvudvärk
- klåda (pruritus)
- rygg-, muskel- eller ledvärk
- halsont
- rodnad och smärta vid injektionsstället
- bihåleinflammation.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan drabba upp till 1 användare av 100):

- tandinfektioner
- vaginal svampinfektion
- depression
- täppt näsa
- blödning, blåmärke, hårdhet, svullnad, klåda vid injektionsstället
- svaghetskänsla
- hängande ögonlock och insjunkna muskler på ena sidan av ansiktet ("ansiktsförlamning" eller "Bells pares"), som vanligtvis är tillfällig
- en förändring av psoriasisens med rodnad och nya små, gula eller vita hudblåsor, ibland med feber (pustulös psoriasis)
- hudfjällning (hudexfoliation)
- akne.

**Sällsynta biverkningar** (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- rodnad och hudfjällning över ett stort område på kroppen, som kan kliar eller vara smärtsamt (exfoliativ dermatit). Liknande symtom utvecklas ibland som en naturlig förändring av typen av psoriasisenssymtom (erythroderm psoriasis).
- inflammation i små blodkärl som kan leda till hudrodnad med små, röda eller lila upphöjningar, feber eller ledsmärta (vaskulit).

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- blåsor på huden som kan vara röda, kliande och smärtsamma (bullös pemfigoid)

- hudlupus eller lupusliknande syndrom (röda, upphöjda, fjällande utslag på solexponerade hudområden, eventuellt med samtidig ledsmärta).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Pyzchiva ska förvaras**

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Vid behov kan enskilda Pyzchiva förfyllda sprutor även förvaras i rumstemperatur vid högst 30 °C under en period på upp till 1 månad. Den förfyllda sprutan är ljuskänslig och ska förvaras i originalkartongen. Anteckna datumet då den förfyllda sprutan först tas ut ur kylen på avsett ställe på ytterkartongen. I slutet av denna period kan produkten ställas tillbaka i kylen. Kassera sprutan vid förvaring i rumstemperatur om den inte används inom 1 månad eller när det ursprungliga utgångsdatumet har passerat, beroende på vilket som inträffar först.
- Förfyllda sprutor med Pyzchiva får inte skakas. Om läkemedlet skakas kraftigt under en längre tid kan det förstöras.

### **Använd inte detta läkemedel:**

- efter det utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- om vätskan är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar (för ytterligare information, se avsnitt 6, ”Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar”).
- om du vet, eller misstänker att läkemedlet har utsatts för extrema temperaturer (t.ex. oavsiktligt har frysts eller upphettats).
- om läkemedlet har skakats kraftigt.

Pyzchiva är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel i sprutan ska kastas bort. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är ustekinumab. En förfylld spruta innehåller 45 mg ustekinumab i 0,5 ml.
- Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Pyzchiva är en klar, färglös till svagt gulaktig injektionslösning. Lösningen kan innehålla några få små genomskinliga eller vita proteinpartiklar. Läkemedlet levereras i en kartongförpackning med en 1 ml förfylld spruta av glas för engångsbruk. En förfylld spruta innehåller 45 mg ustekinumab i 0,5 ml injektionsvätska.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

## Nederländerna

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

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

### **Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

### **Eesti**

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

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **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 ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

### **Lietuva**

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

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

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

### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

### **Nederland**

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

### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **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

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.**

**Övriga informationskällor**

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



## Instruktioner för administrering

Vid inledningen av behandlingen, kommer sjukvårdspersonal att hjälpa dig med din första injektion. Du och din läkare kan dock besluta att det bästa för dig är att själv injicera Pyzchiva. Du kommer i så fall att få lära dig hur du injicerar Pyzchiva. Rådgör med läkare om du har några frågor om att själv injicera.

- Blanda inte Pyzchiva med andra injektionsvätskor.
- Skaka inte den förfyllda sprutan med Pyzchiva eftersom läkemedlet kan förstöras av kraftig skakning. Använd inte läkemedlet om det har utsatts för kraftig skakning.

Bild 1 visar hur den förfyllda sprutan ser ut.

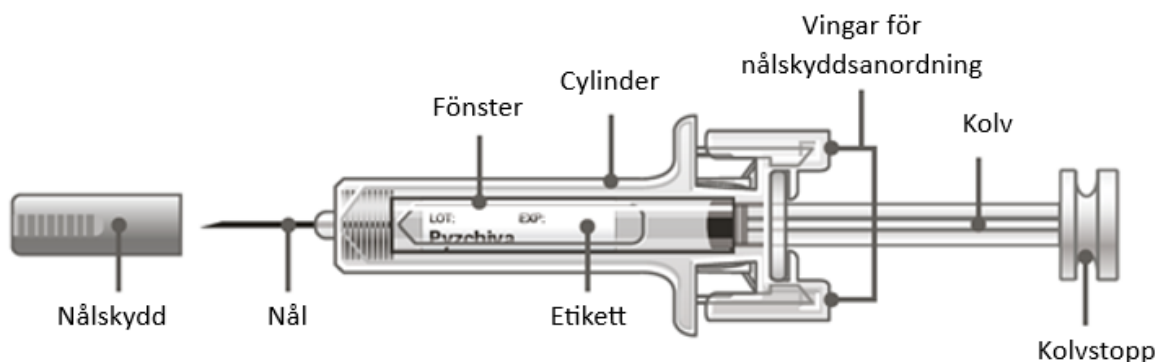


Bild 1

### 1. Kontrollera antalet förfyllda sprutor och förbered materialet:

Förberedelser inför användningen av den förfyllda sprutan

- Ta ut det antal förfyllda sprutor du behöver ur kylskåpet. Låt den förfyllda sprutan vara utanför kartongen i ungefär 30 minuter. På så sätt får vätskan en temperatur som är behagligare att injicera (rumstemperatur). Värm inte den förfyllda sprutan på något annat sätt (värm den t.ex. inte i en mikrovågsugn eller varmt vatten). Ta inte bort nålskyddet på sprutan medan den antar rumstemperatur.
- Håll den förfyllda sprutan i cylindern, den täckta nålen ska peka uppåt.
- Håll inte i kolvstoppet, kolven, vingarna för nålskyddsanordningen eller nålskyddet.
- Dra aldrig kolven bakåt.
- Ta inte bort nålskyddet från den förfyllda sprutan innan du instrueras att göra det.

Kontrollera de förfyllda sprutorna för att säkerställa följande

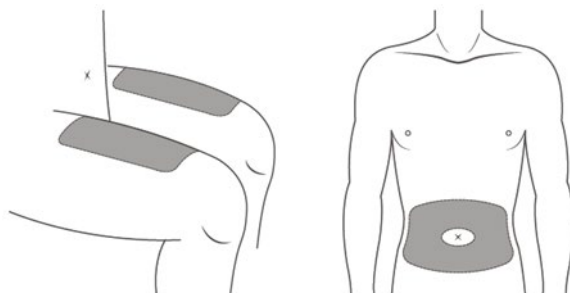
- att antalet förfyllda sprutor och styrka stämmer
  - om din dos är 45 mg får du en förfylld spruta med 45 mg Pyzchiva
  - om din dos är 90 mg får du två förfyllda sprutor med 45 mg Pyzchiva och du kommer att behöva ge dig själv två injektioner. Välj två olika injektionsställen för dessa injektioner (t.ex. en injektion i det högra låret och den andra injektionen i det vänstra låret) och ge injektionerna direkt efter varandra.
- att det är rätt läkemedel
- att inte utgångsdatumet har passerat
- att den förfyllda sprutan inte är skadad
- att vätskan i den förfyllda sprutan är klar och är färglös till svagt gulaktig
- att vätskan i den förfyllda sprutan inte är missfärgad eller grumlig och inte innehåller främmande partiklar
- att vätskan i den förfyllda sprutan inte är fryst.

Plocka ihop allt material du behöver och lägg det på en ren yta. Detta innefattar antiseptiska servetter, bomull eller gaskompress och en riskavfallsbehållare.

## 2. Välj och förbered injektionsstället:

Hur du väljer injektionsställe (se bild 2)

- Pyzchiva injiceras under huden (subkutan).
- Lämpliga injektionsställen är på övre delen av låret eller på magen minst 5 cm från naveln.
- Undvik om möjligt hudområden som visar tecken på psoriasis.
- Om någon hjälper dig med injektionen kan denna person även välja överarm som injektionsställe.



\* Gråmarkerade områden visar rekommenderade injektionsställen.

Bild 2

Hur du förbereder injektionsstället

- Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
- Torka av huden vid injektionsstället med en antiseptisk servett.
- **Rör därefter inte** området igen före injektionen.
- **Föntorka inte och blås inte** på det rena området.

## 3. Ta bort nålskyddet (se bild 3):

- Nålskyddet ska **inte** tas bort förrän du är redo att injicera dosen.
- Ta upp den förfyllda sprutan, håll sprutan i cylindern med ena handen.
- Dra av nålskyddet rakt ut och kasta bort det. Rör inte kolven medan du gör detta.

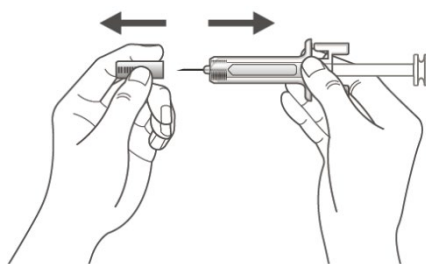


Bild 3

- Du kan märka en luftbubbla i den förfyllda sprutan eller en droppe vätska vid nålens spets. Båda dessa fynd är normala och behöver inte avlägsnas.
- Rör inte nålen och låt den inte vidröra någon yta.
- Använd inte den förfyllda sprutan om du tappar den utan att nålskyddet är på plats. Om detta händer, kontakta din läkare eller apotekspersonal.
- Injicera dosen omedelbart efter att nålskyddet avlägsnats.

## 4. Injicera dosen:

- Håll den förfyllda sprutan med ena handen mellan långfingret och pekfingret och placera tummen på kolvstoppet. Använd den andra handen till att försiktigt lyfta upp den rengjorda huden mellan tummen och pekfingret, utan att klämma ihop den hårt.
- Dra aldrig kolven bakåt.
- Med en snabb rörelse förs nålen in i huden så långt som möjligt (se bild 4).



Bild 4

- Injicera hela läkemedelsdosen genom att trycka på kolven till dess att kolvstoppet är placerat mellan vingarna för nålskyddsanordningen (se bild 5).

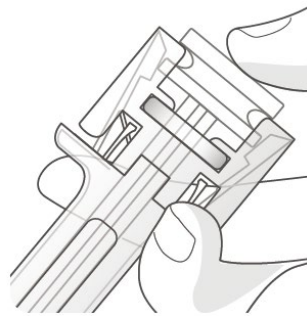


Bild 5

- När kolven inte kan tryckas ner längre ska du fortsätta att hålla kolvstoppet nertryckt och ta ut nålen och släppa greppet om huden (se bild 6).

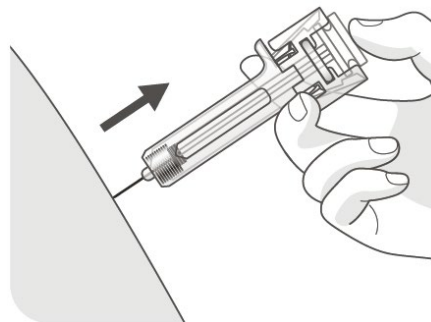


Bild 6

- Ta sakta bort tummen från kolvstoppet för att låta den tomma sprutan att röra sig uppåt till dess att hela nålen är täckt av nålskyddsanordningen, som visas i bild 7.

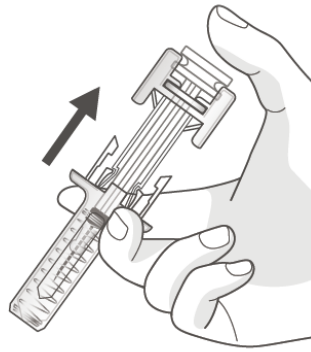


Bild 7

**5. Efter injektionen:**

- Tryck på injektionsstället i några sekunder med en antiseptisk servett efter injektionen.
- Det kan förekomma en liten mängd blod eller vätska på injektionsstället. Detta är normalt.
- Du kan pressa en bomullstuss eller en gaskompress mot injektionsstället i 10 sekunder.
- Gnugga inte på huden vid injektionsstället. Du kan täcka injektionsstället med ett litet plåster om det behövs.

**6. Kassera använt material:**

- Kassera använda sprutor i en punkteringssäker behållare, t.ex. en riskavfallsbehållare (se bild 8). Återanvänd aldrig en spruta, för din säkerhet och hälsa och för andras säkerhet. Gör dig av med riskavfallsbehållaren enligt lokala anvisningar.
- Antiseptiska servetter och övrigt material kan kastas som vanligt hushållsavfall.

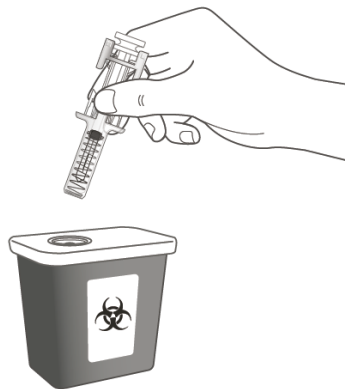


Bild 8

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Pyzchiva 90 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta** ustekinumab (ustekinumabum)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

**Denna bipacksedel har skrivits för den person som tar läkemedlet. Om du är den förälder eller vårdnadshavare som ska ge Pyzchiva till ett barn, ska du noggrant läsa igenom denna bipacksedel.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Pyzchiva är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Pyzchiva
3. Hur du använder Pyzchiva
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Pyzchiva ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Pyzchiva är och vad det används för**

##### **Vad Pyzchiva är**

Pyzchiva innehåller den aktiva substansen ustekinumab, som är en så kallad monoklonal antikropp. Monoklonala antikroppar är proteiner som känner igen och binder sig specifikt till särskilda proteiner i kroppen.

Pyzchiva tillhör en grupp läkemedel som kallas ”immunsuppressiva medel”. Dessa läkemedel verkar genom att hämma en del av immunförsvaret.

##### **Vad Pyzchiva används för**

Pyzchiva används för att behandla följande inflammatoriska sjukdomar:

- plackpsoriasis – hos vuxna och barn 6 år och äldre
- psoriasisartrit – hos vuxna
- måttlig till svår Crohns sjukdom – hos vuxna
- måttlig till svår ulcerös kolit – hos vuxna.

##### **Plackpsoriasis**

Plackpsoriasis är en hudsjukdom som orsakar inflammation som drabbar huden och naglarna. Pyzchiva kommer att minska inflammationen och andra tecken på sjukdomen.

Pyzchiva används hos vuxna patienter med måttlig eller svår plackpsoriasis, som inte kan använda ciklosporin, metotrexat eller ljusterapi, eller när dessa behandlingsmetoder inte har gett effekt.

Pyzchiva används till barn och ungdomar 6 år och äldre med måttlig till svår plackpsoriasis som inte tål ljusterapi eller andra systemiska behandlingar eller om dessa behandlingar inte har fungerat.

### **Psoriasisartrit**

Psoriasisartrit är en inflammatorisk ledsjukdom, som vanligtvis drabbar personer med psoriasis. Om du har aktiv psoriasisartrit kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra på dessa läkemedel kan du få Pyzchiva för att:

- minska tecknen och symtomen på din sjukdom
- förbättra din fysiska funktion
- bromsa upp försämringen av dina leddskador.

### **Crohns sjukdom**

Crohns sjukdom är en inflammatorisk tarmsjukdom. Om du har Crohns sjukdom kommer du först att få andra läkemedel. Om du inte svarar tillräckligt bra eller inte tål dessa läkemedel kan du komma att få Pyzchiva för att minska dina sjukdomssymtom.

### **Ulcerös kolit**

Ulcerös kolit är en inflammatorisk tarmsjukdom. Om du har ulcerös kolit får du först andra läkemedel. Om du inte får tillräcklig effekt eller inte tål dessa läkemedel kan du få Pyzchiva för att minska tecknen och symtomen på din sjukdom.

## **2. Vad du behöver veta innan du använder Pyzchiva**

### **Använd inte Pyzchiva:**

- **om du är allergisk mot ustekinumab** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- **om du har en aktiv infektion** som läkaren anser vara betydelsefull.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva. Läkaren kommer att kontrollera hur bra du mår före varje behandling. Tala om för läkaren om du har några andra sjukdomar före varje behandling. Tala även om för läkaren om du nyligen varit i kontakt med någon som kan ha haft tuberkulos. Läkaren kommer att undersöka dig och göra ett tuberkulostest innan du behandlas med Pyzchiva. Om läkaren anser att du är i riskzonen för tuberkulos kommer du eventuellt att behandlas med läkemedel mot tuberkulos.

### **Se upp för allvarliga biverkningar**

Pyzchiva kan orsaka allvarliga biverkningar, inklusive allergiska reaktioner och infektioner. Du måste vara uppmärksam på vissa tecken på sjukdom när du tar Pyzchiva. Se ”Allvarliga biverkningar” i avsnitt 4 för en fullständig förteckning över dessa biverkningar.

### **Innan du använder Pyzchiva, tala om för läkaren:**

- **om du någonsin har haft en allergisk reaktion** mot ustekinumab. Fråga din läkare om du är osäker.
- **om du tidigare har haft någon typ av cancer** - detta på grund av att immunsuppressiva läkemedel som ustekinumab försvagar en del av immunförsvaret. Detta kan öka risken för cancer.
- **om du har behandlats för psoriasis med andra biologiska läkemedel (ett läkemedel tillverkat från en biologisk källa och som vanligtvis ges som injektion)** – risken för cancer kan var högre.
- **om du har eller nyligen har haft en infektion.**
- **om du har några nya eller förändrade skador** inom området med psoriasis eller på intakt hud.
- **om du får någon annan behandling mot psoriasis och/eller psoriasisartrit** - t.ex. ett annat immunsuppressivt medel eller ljusterapi (när din kropp behandlas med en typ av ultraviolet

(UV) ljus). Dessa behandlingar kan också försvaga en del av immunförsvaret. Samtidig användning av dessa behandlingar med ustekinumab har inte studerats. Det är dock möjligt att det kan öka risken för sjukdomar relaterade till ett svagare immunförsvar.

- **om du får eller någonsin har fått injektioner för att behandla allergier** - det är inte känt om ustekinumab kan påverka dessa.
- **om du är över 65 år** - du kan vara mer benägen att få infektioner.

Om du är osäker på om något av ovanstående gäller dig, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder Pyzchiva.

Vissa patienter har upplevt lupusliknande reaktioner, inklusive hudlupus eller lupusliknande syndrom, under behandling med ustekinumab. Tala omedelbart med läkare om du får röda, upphöjda, fjällande utslag, ibland med en mörkare kant, på hudområden som exponerats för sol, eller om du samtidigt har ledsmärter.

### **Hjärtinfarkt och stroke**

Hjärtinfarkt och stroke har observerats i en studie hos patienter med psoriasis som behandlats med ustekinumab. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera dina riskfaktorer för hjärtsjukdom och stroke för att säkerställa att de behandlas på lämpligt sätt. Sök omedelbart läkarvård om du utvecklar bröstsmärta, svaghet eller onormal förmåga på ena sidan av kroppen, hängande ansikte eller tal- eller synavvikelser.

### **Barn och ungdomar**

Ustekinumab rekommenderas inte för barn med psoriasis under 6 år eller för användning hos barn under 18 år med psoriasisartrit, Crohns sjukdom eller ulcerös kolit eftersom det inte finns några studier utförda på denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel, vacciner och Pyzchiva**

Tala om för läkare eller apotekspersonal:

- om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.
- om du nyligen har vaccinerat dig eller står i begrepp att göra det. Vissa typer av vaccin (levande vacciner) ska inte ges samtidigt som du använder Pyzchiva.
- om du fick Pyzchiva under graviditet, berätta för ditt barns läkare om behandlingen med Pyzchiva innan barnet får något vaccin, inklusive levande vacciner såsom BCG-vaccin (används för att förebygga tuberkulos). Levande vacciner rekommenderas inte till ditt barn under de första sex månaderna efter födseln om du fick Pyzchiva under graviditet, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.

### **Graviditet och amning**

- Användning av Pyzchiva under graviditet bör undvikas. Effekten av ustekinumab på gravida kvinnor är inte känd. Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med ustekinumab och i minst 15 veckor efter avslutad behandling.
- Rådfråga läkare om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- Pyzchiva kan passera livmodern till det ofödda barnet. Om du fick Pyzchiva under din graviditet kan ditt barn ha en högre risk för att få en infektion.
- Innan ditt barn får något vaccin är det viktigt att berätta för ditt barns läkare eller annan sjukvårdspersonal om du fick Pyzchiva under din graviditet. Levande vacciner såsom BCG-vaccin (används för att förebygga tuberkulos) rekommenderas inte till ditt barn under de första sex månaderna efter födseln om du fick Pyzchiva under graviditet, om inte ditt barns läkare rekommenderar något annat.
- Ustekinumab kan utsöndras i bröstmjölk i mycket små mängder. Rådfråga läkare om du ammar eller om du planerar att amma. Du och din läkare avgör om du bör amma eller använda ustekinumab – gör inte både och.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

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

### 3. Hur du använder Pyzchiva

Pyzchiva är avsett att användas under vägledning och övervakning av läkare med erfarenhet av att behandla de sjukdomar som Pyzchiva är avsett för.

Använd alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker. Tala med läkaren om när du ska ta injektionerna och när du ska komma på återbesök.

#### Hur stor mängd Pyzchiva som ges

Läkaren kommer att bestämma hur mycket Pyzchiva du behöver använda och hur länge.

#### Vuxna 18 år och äldre

##### Psoriasis eller psoriasisartrit

- Rekommenderad startdos är 45 mg Pyzchiva. Patienter som väger över 100 kilogram (kg) kan starta med dosen 90 mg istället för 45 mg.
- Efter startdosen får du nästa dos efter 4 veckor och därefter var 12:e vecka. Efterföljande doser är oftast samma som startdosen.

##### Crohns sjukdom eller ulcerös kolit

- Under behandlingen kommer den första dosen på cirka 6 mg/kg Pyzchiva att ges till dig av din läkare genom dropp via en ven i armen (intravenös infusion). Efter att du fått den första dosen kommer du att få nästa dos på 90 mg Pyzchiva efter 8 veckor och därefter var 12:e vecka genom en injektion under huden (subkutant).
- Hos vissa patienter, efter den första injektionen under huden, kan 90 mg Pyzchiva ges var 8:e vecka. Din läkare kommer att bestämma när du ska få din nästa dos.

#### Barn och ungdomar 6 år och äldre

##### Psoriasis

- Pyzchiva är används inte till barn och ungdomar med plackpsoriasis som väger under 60 kg, eftersom Pyzchiva enbart är tillgängligt som förfyllda sprutor med 45 och 90 mg för subkutan injektion. Om en alternativ dos krävs ska därför andra ustekinumabprodukter med detta alternativ användas.
- Läkaren räknar ut den dos som passar dig, inklusive den mängd (volym) Pyzchiva som ska injiceras för att ge rätt dos. Rätt dos för dig beror på kroppsvikt vid den tid då varje dos ges.
- Om du väger 60 till 100 kg är rekommenderad dos Pyzchiva 45 mg.
- Om du väger mer än 100 kg är rekommenderad dos Pyzchiva 90 mg.
- Efter startdosen får du nästa dos efter 4 veckor och därefter var 12:e vecka.

#### Hur Pyzchiva ges

- Pyzchiva ges som injektion under huden (subkutant). I början av behandlingen injiceras Pyzchiva normalt av sjukvårdspersonal.
- Du kan emellertid själv injicera Pyzchiva om läkaren i samråd med dig anser att det är lämpligt. I så fall kommer du att få undervisning i hur du injicerar Pyzchiva.
- För instruktioner om hur man injicerar Pyzchiva, se "Instruktioner för administrering" i slutet av denna bipacksedel.

Rådfråga läkare om du har några frågor om hur du ska injicera.

#### Om du använt för stor mängd av Pyzchiva

Om du använt eller någon annan har gett dig för stor mängd Pyzchiva, kontakta genast läkare eller apotekspersonal. Ta alltid med läkemedlets ytterkartong, även om den är tom.

#### Om du har glömt att använda Pyzchiva

Om du glömmet att ta en dos, kontakta läkare eller apotekspersonal. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.



### **Om du slutar att använda Pyzchiva**

Det är inte farligt att sluta använda ustekinumab. Dina symtom kan dock återkomma, om du slutar. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Allvarliga biverkningar**

Vissa patienter kan få allvarliga biverkningar som kan kräva brådskande behandling.

#### **Allergiska reaktioner - dessa kan behöva akut vård. Tala om för läkaren eller sök akut läkarhjälp om du märker något av följande symtom.**

- Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaxi) är sällsynta hos personer som tar ustekinumab (kan drabba upp till 1 av 1 000 personer). Symtomen inkluderar:
  - svårighet att andas eller svälja
  - lågt blodtryck, vilket kan orsaka yrsel eller svindel
  - svullnad av ansikte, läppar, mun eller hals.
- Vanliga tecken på en allergisk reaktion inkluderar hudutslag och nässelutslag (dessa kan drabba upp till 1 av 100 användare).

#### **I sällsynta fall har allergiska lungreaktioner och lunginflammation rapporterats hos patienter som får ustekinumab. Tala omedelbart om för läkare om du utvecklar symtom som hosta, andnöd och feber.**

Om du har en allvarlig allergisk reaktion, kan din läkare besluta att du inte ska använda Pyzchiva igen.

#### **Infektioner - dessa kan behöva akut vård. Tala om för läkaren omedelbart om du märker något av följande tecken.**

- Infektioner i näsa eller svalg och vanlig förkylning är vanliga (förekommer hos upp till 1 av 10 användare).
- Infektioner i luftvägarna är mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare).
- Inflammation i vävnaden under huden (cellulit) är mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare).
- Bältros (en typ av smärtsamma utslag med blåsor) är mindre vanliga (förekommer hos upp till 1 av 100 användare).

Ustekinumab kan försämra din förmåga att bekämpa infektioner. Vissa infektioner kan bli allvarliga och kan inkludera infektioner orsakade av virus, svamp, bakterier (inklusive tuberkulos) eller parasiter, inklusive infektioner som främst uppkommer hos personer med ett försvagat immunsystem (opportunistiska infektioner). Opportunistiska infektioner i hjärnan (encefalit, meningit), lungorna och ögonen har rapporterats hos patienter som behandlas med ustekinumab.

Du måste vara uppmärksam på infektionstecken när du använder ustekinumab. Dessa inkluderar:

- feber, influensaliknande symtom, nattliga svettningar, viktninskning
- trötthetskänsla eller andfäddhet, hosta, som inte ger med sig
- varm, röd och smärtsam hud, eller ett smärtsamt hudutslag med blåsor
- sveda när du kissar
- diarré
- synstörningar eller synbortfall

- huvudvärk, nackstelhet, ljuskänslighet, illamående eller förvirring.

Tala omedelbart om för läkaren om du märker något av dessa tecken på infektion. Det kan vara tecken på infektioner som luftvägsinfektioner, hudinfektioner, bältros eller opportunistiska infektioner som kan ge allvarliga komplikationer. Tala om för läkaren om du har någon form av infektion som inte försvinner eller hela tiden kommer tillbaka. Din läkare kan besluta att du inte ska använda ustekinumab tills infektionen går bort. Tala också om för din läkare om du har några öppna skärsår eller sår eftersom dessa kan bli infekterade.

**Hudfjällning – ökad rodnad och hudfjällning över ett stort område på kroppen kan vara symtom på erytroderm psoriasis eller exfoliativ dermatit, vilka är allvarliga hudsjukdomar. Du ska omedelbart tala om för läkaren om du märker något av dessa tecken.**

## Övriga biverkningar

**Vanliga biverkningar** (kan drabba upp till 1 användare av 10):

- diarré
- illamående
- kräkningar
- trötthetskänsla
- yrsel
- huvudvärk
- klåda (pruritus)
- rygg-, muskel- eller ledvärk
- halsont
- rodnad och smärta vid injektionsstället
- bihåleinflammation.

**Mindre vanliga biverkningar** (kan drabba upp till 1 användare av 100):

- tandinfektioner
- vaginal svampinfektion
- depression
- täppt näsa
- blödning, blåmärke, hårdhet, svullnad, klåda vid injektionsstället
- svaghetskänsla
- hängande ögonlock och insjunkna muskler på ena sidan av ansiktet ("ansiktsförlamning" eller "Bells pares"), som vanligtvis är tillfällig
- en förändring av psoriasis med rodnad och nya små, gula eller vita hudblåsor, ibland med feber (pustulös psoriasis)
- hudfjällning (hudexfoliation)
- akne.

**Sällsynta biverkningar** (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare):

- rodnad och hudfjällning över ett stort område på kroppen, som kan klia eller vara smärtsamt (exfoliativ dermatit). Liknande symtom utvecklas ibland som en naturlig förändring av typen av psoriasissymtom (erytroderm psoriasis).
- inflammation i små blodkärl som kan leda till hudrodnad med små, röda eller lila upphöjningar, feber eller ledsmärta (vaskulit).

**Mycket sällsynta biverkningar** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- blåsor på huden som kan vara röda, kliande och smärtsamma (bullös pemfigoid)
- hudlupus eller lupusliknande syndrom (röda, upphöjda, fjällande utslag på solexponerade hudområden, eventuellt med samtidig ledsmärta).

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Pyzchiva ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Får ej frysas.
- Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Vid behov kan enskilda Pyzchiva förfyllda sprutor även förvaras i rumstemperatur vid högst 30 °C under en period på upp till 1 månad. Den förfyllda sprutan är ljuskänslig och ska förvaras i originalkartongen. Anteckna datumet då den förfyllda sprutan först tas ut ur kylen på avsett ställe på ytterkartongen. I slutet av denna period kan produkten ställas tillbaka i kylen. Kassera sprutan vid förvaring i rumstemperatur om den inte används inom 1 månad eller när det ursprungliga utgångsdatumet har passerat, beroende på vilket som inträffar först.
- Förfyllda sprutor med Pyzchiva får inte skakas. Om läkemedlet skakas kraftigt under en längre tid kan det förstöras.

### Använd inte detta läkemedel:

- efter det utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- om vätskan är missfärgad, grumlig eller innehåller synliga främmande partiklar (för ytterligare information, se avsnitt 6, ”Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar”).
- om du vet, eller misstänker att läkemedlet har utsatts för extrema temperaturer (t.ex. oavsiktligt har frysts eller upphettats).
- om läkemedlet har skakats kraftigt.

Pyzchiva är endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel i sprutan ska kastas bort. Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är ustekinumab. En förfylld spruta innehåller 90 mg ustekinumab i 1 ml.
- Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Pyzchiva är en klar, färglös till svagt gulaktig injektionslösning. Lösningen kan innehålla några få små genomskinliga eller vita proteinpartiklar. Läkemedlet levereras i en kartongförpackning med en 1 ml förfylld spruta av glas för engångsbruk. En förfylld spruta innehåller 90 mg ustekinumab i 1 ml injektionsvätska.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

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

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**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 ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Nederland**

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

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.**

**Övriga informationskällor**

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

## Instruktioner för administrering

Vid inledningen av behandlingen, kommer sjukvårdspersonal att hjälpa dig med din första injektion. Du och din läkare kan dock besluta att det bästa för dig är att själv injicera Pyzchiva. Du kommer i så fall att få lära dig hur du injicerar Pyzchiva. Rådgör med läkare om du har några frågor om att själv injicera.

- Blanda inte Pyzchiva med andra injektionsvätskor.
- Skaka inte den förfyllda sprutan med Pyzchiva eftersom läkemedlet kan förstöras av kraftig skakning. Använd inte läkemedlet om det har utsatts för kraftig skakning.

Bild 1 visar hur den förfyllda sprutan ser ut.

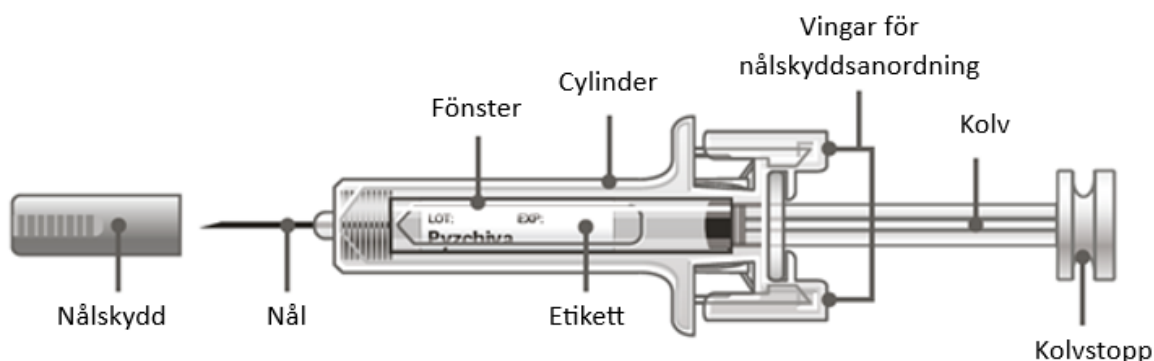


Bild 1

### 1. Kontrollera antalet förfyllda sprutor och förbered materialet:

Förberedelser inför användningen av den förfyllda sprutan

- Ta ut det antal förfyllda sprutor du behöver ur kylskåpet. Låt den förfyllda sprutan vara utanför kartongen i ungefär 30 minuter. På så sätt får vätskan en temperatur som är behagligare att injicera (rumstemperatur). Värm inte den förfyllda sprutan på något annat sätt (värm den t.ex. inte i en mikrovågsugn eller varmt vatten). Ta inte bort nålskyddet på sprutan medan den antar rumstemperatur.
- Håll den förfyllda sprutan i cylindern, den täckta nålen ska peka uppåt.
- Håll inte i kolvsstoppet, kolven, vingarna för nålskyddsanordningen eller nålskyddet.
- Dra aldrig kolven bakåt.
- Ta inte bort nålskyddet från den förfyllda sprutan innan du instrueras att göra det.

Kontrollera de förfyllda sprutorna för att säkerställa följande

- att antalet förfyllda sprutor och styrka stämmer
  - om din dos är 90 mg får du en förfylld spruta med 90 mg Pyzchiva
- att det är rätt läkemedel
- att inte utgångsdatumet har passerat
- att den förfyllda sprutan inte är skadad
- att vätskan i den förfyllda sprutan är klar och är färglös till svagt gulaktig
- att vätskan i den förfyllda sprutan inte är missfärgad eller grumlig och inte innehåller främmande partiklar
- att vätskan i den förfyllda sprutan inte är fryst.

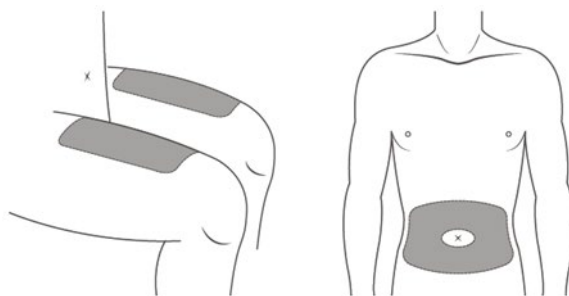
Plocka ihop allt material du behöver och lägg det på en ren yta. Detta innefattar antiseptiska servetter, bomull eller gaskompress och en riskavfallsbehållare.

### 2. Välj och förbered injektionsstället:

Hur du väljer injektionsställe (se bild 2)

- Pyzchiva injiceras under huden (subkutant).
- Lämpliga injektionsställena är på övre delen av låret eller på magen minst 5 cm från naveln.

- Undvik om möjligt hudområden som visar tecken på psoriasis.
- Om någon hjälper dig med injektionen kan denna person även välja överarm som injektionsställe.



\* Gråmarkerade områden visar rekommenderade injektionsställen.

Bild 2

Hur du förbereder injektionsstället

- Tvätta händerna noggrant med tvål och varmt vatten.
- Torka av huden vid injektionsstället med en antiseptisk servett.
- **Rör därefter inte** området igen före injektionen.
- **Föntorka inte och blås inte** på det rena området

### 3. Ta bort nålskyddet (se bild 3):

- Nålskyddet ska **inte** tas bort förrän du är redo att injicera dosen.
- Ta upp den förfyllda sprutan, håll sprutan i cylindern med ena handen.
- Dra av nålskyddet rakt ut och kasta bort det. Rör inte kolven medan du gör detta.

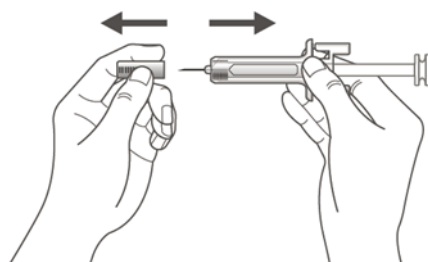


Bild 3

- Du kan märka en luftbubbla i den förfyllda sprutan eller en droppe vätska vid nålens spets. Båda dessa fynd är normala och behöver inte avlägsnas.
- Rör inte nålen och låt den inte vidröra någon yta.
- Använd inte den förfyllda sprutan om du tappar den utan att nålskyddet är på plats. Om detta händer, kontakta din läkare eller apotekspersonal.
- Injicera dosen omedelbart efter att nålskyddet avlägsnats.

### 4. Injicera dosen:

- Håll den förfyllda sprutan med ena handen mellan långfingret och pekfingret och placera tummen på kolvstoppet. Använd den andra handen till att försiktigt lyfta upp den rengjorda huden mellan tummen och pekfingret, utan att klämma ihop den hårt.
- Dra aldrig kolven bakåt.
- Med en snabb rörelse förs nålen in i huden så långt som möjligt (se bild 4).



Bild 4

- Injicera hela läkemedelsdosen genom att trycka på kolven till dess att kolvstoppet är placerat mellan vingarna för nålskyddsanordningen (se bild 5).



Bild 5

- När kolven inte kan tryckas ner längre ska du fortsätta att hålla kolvstoppet nertryckt och ta ut nålen och släppa greppet om huden (se bild 6).

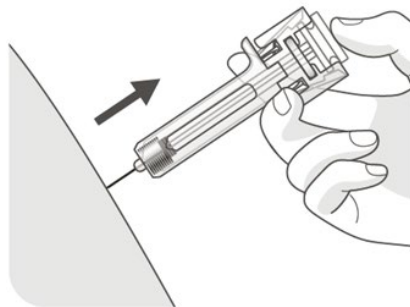


Bild 6

- Ta sakta bort tummen från kolvstoppet för att låta den tomma sprutan att röra sig uppåt till dess att hela nålen är täckt av nålskyddsanordningen, som visas i bild 7.

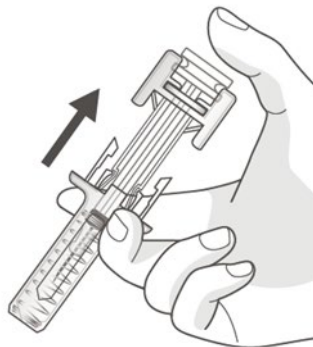


Bild 7



**5. Efter injektionen:**

- Tryck på injektionsstället i några sekunder med en antiseptisk servett efter injektionen.
- Det kan förekomma en liten mängd blod eller vätska på injektionsstället. Detta är normalt.
- Du kan pressa en bomullstuss eller en gaskompress mot injektionsstället i 10 sekunder.
- Gnugga inte på huden vid injektionsstället. Du kan täcka injektionsstället med ett litet plåster om det behövs.

**6. Kassera använt material:**

- Kassera använda sprutor i en punkteringssäker behållare, t.ex. en riskavfallsbehållare (se bild 8). Återanvänd aldrig en spruta, för din säkerhet och hälsa och för andras säkerhet. Gör dig av med riskavfallsbehållaren enligt lokala anvisningar.
- Antiseptiska servetter och övrigt material kan kastas som vanligt hushållsavfall.



Bild 8