

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 45 mg soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml soluție.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

STELARA, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB)(vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

STELARA este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice.

Doze

Psoriazis în plăci

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 4).

Artrita psoriazică (APs)

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg la 4 săptămâni, și apoi la fiecare 12 săptămâni. Alternativ, la pacienții cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală și hepatică

STELARA nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Doza recomandată de STELARA în funcție de greutatea corporală este indicată mai jos (Tabelul 1 și 2). STELARA trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Tabelul 1 Doza recomandată de STELARA în psoriazis la copii și adolescenți

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: *greutatea corporală* (kg) x 0,0083 (ml/kg) sau consultați Tabelul 2. Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml.

Tabelul 2 Volumele injecției de STELARA la pacienți copii și adolescenți < 60 kg, cu psoriazis

Greutatea corporală în momentul administrării dozei (kg)	Doza (mg)	Volumul injecției (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37

45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă niciun răspuns până la 28 de săptămâni de tratament.

Metodă de administrare

STELARA este destinat injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparținătorul acestuia pot injecta STELARA, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienților.

Pacienții sau aparținătorii acestora trebuie instruiți să injecteze cantitatea prescrisă de STELARA, potrivit indicațiilor din prospect. Instrucțiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucțiuni suplimentare pentru preparare și precauții speciale de manipulare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție activă, cu importanță clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Ustekinumab poate avea potențialul de a crește riscul infecțiilor și de a reactiva infecțiile latente.

În studiile clinice, infecții grave bacteriene, fungice și virale au fost observate la pacienții care au primit STELARA (vezi pct. 4.8).

Utilizarea medicamentului STELARA la pacienții cu infecții cronice sau cu istoric de infecții recurente trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu STELARA, pacienții trebuie evaluați pentru infecția tuberculoasă. STELARA nu trebuie administrat pacienților cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecției tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de STELARA. De asemenea, la pacienții cu istoric de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu STELARA. Pacienții care primesc STELARA trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului și după tratament.

Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului dacă observă semne și simptome sugestive ale unei infecții. Dacă un pacient dezvoltă o infecție severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat și STELARA nu mai trebuie administrat până la dispariția infecției.

Afecțiuni maligne

Imunosupresoarele precum ustekinumab au potențial de a crește riscul de afecțiuni maligne. Unii dintre pacienții care au primit STELARA în studii clinice, au dezvoltat afecțiuni maligne cutanate și necutanate (vezi pct. 4.8).

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienți cu istoric de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienții care dezvoltă afecțiuni maligne în timpul tratamentului cu STELARA. Din acest motiv utilizarea medicamentului STELARA la acești pacienți trebuie făcută cu precauție.

Toți pacienții, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienții cu un istoric medical de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA, trebuie monitorizați pentru apariția cancerului de piele de tip non-melanom (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia și angioedemul. Dacă apare o reacție anafilactică sau o altă reacție de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată iar administrarea medicamentului STELARA trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu STELARA. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile vii la pacienții cărora li se administrează STELARA. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu STELARA trebuie întrerupt timp de cel puțin 15 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informații suplimentare și îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Pacienții care utilizează STELARA pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri atenuate.

Tratamentul pe termen lung cu STELARA nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresivă concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. Este necesară prudență când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu STELARA sau când se face trecerea de la alte preparate biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

STELARA nu a fost evaluată la pacienții care au efectuat imunoterapie pentru alergii. Nu se cunoaște dacă STELARA poate influența imunoterapia pentru alergii.

Afecțiuni cutanate grave

La pacienții cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienții cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenți la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative.

Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. STELARA trebuie întreruptă dacă se suspectează o reacție adversă la medicament.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, comparativ cu pacienții mai tineri, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care au primit STELARA nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea medicamentului, cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia au un răspuns diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Deoarece la populația vârstnică există în general o incidență mai crescută a infecțiilor, se recomandă prudență în tratamentul vârstnicilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu STELARA (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populație de pacienți din studii clinice de fază III, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienții cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacțiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că cel puțin 100 pacienți ($> 5\%$ din populația studiată) au fost tratați concomitent cu aceste medicamente, pe durata a cel puțin 90% din perioada studiului. La pacienții cu artrită psoriazică, farmacocinetica ustekinumab nu a fost influențată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS și corticosteroizi orali sau de expunerea anterioară la agenți anti-TNF α .

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienții care primesc concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate rezultate din utilizarea ustekinumab la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea STELARA în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ustekinumab se excretă în laptele matern. Studiile la animale au demonstrat excreția ustekinumab în cantități mici în laptele matern. Nu se cunoaște dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptați, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu STELARA, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului față de beneficiul terapiei cu STELARA pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Stelara nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis și artrită psoriazică au fost nazofaringita, cefaleea și infecția căilor respiratorii superioare. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru STELARA a fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 7 studii controlate de fază II și fază III efectuate la 4135 pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, incluzând 3256 pacienți expuși timp de cel puțin 6 luni, 1482 pacienți expuși timp de cel puțin 4 ani, precum și 838 pacienți expuși timp de cel puțin 5 ani.

Tabelul 3 prezintă lista reacțiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis și artrita psoriazică la adulți, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme și Organe	Frecvență: Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: infecții dentare, infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită Mai puțin frecvente: celulită, herpes zoster, infecții virale ale căilor respiratorii superioare
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) Rare: reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeli, cefalee Mai puțin frecvente: paralizie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: durere orofaringeală Mai puțin frecvente: congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit Mai puțin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată Rare: dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării Mai puțin frecvente: reacții la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, indurație, tumefacție și prurit)

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile controlate placebo efectuate la pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, ratele de infectare sau infectare gravă au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei tratați cu placebo. În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis sau artrită psoriazică, rata infectării a fost de 1,27 per pacient-an de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab, și de 1,17 la pacienții tratați cu placebo. Infecțiile grave au apărut la 0,01 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (5 infecții grave la 616 pacient-ani de urmărire) și 0,01 la pacienții cărora li s-a administrat placebo (4 infecții grave la 287 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Frecvența de apariție a infecțiilor a fost de 0,86 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab și frecvența infecțiilor grave a fost de 0,01 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (107 infecții grave la 9848 pacient-ani de urmărire); infecțiile grave raportate au inclus diverticulită, celulită, pneumonie, septicemie, apendicită și colecistită.

În studiile clinice, pacienții cu tuberculoză latentă care au fost tratați concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecțiuni maligne

În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, incidența afecțiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,16 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienții tratați cu ustekinumab (1 pacient la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,35 pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 287 pacient-ani de urmărire). Incidența cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,65 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (4 pacienți la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,70 la pacienții care au primit placebo (2 pacienți la 287 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Au fost raportate afecțiuni maligne, excluzând cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign, la 55 pacienți la 9830 pacient-ani de urmărire (incidență de 0,56 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab). Această incidență a afecțiunilor maligne raportată la pacienții tratați cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidența din populația generală (rata incidenței standardizate = 0,92 [interval de încredere 95%; 0,69, 1,20], ajustată în funcție de vârstă, sex și rasă). Afecțiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de tip altul decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal și neoplasmul mamar. Incidența cancerului cutanat de tip altul decât melanomul malign a fost de 0,50 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (49 de pacienți la 9815 pacient-ani de urmărire). Raportul de pacienți cu cancer cutanat cu celule bazale comparativ cu cancerul cutanat cu celule scuamoase (4:1) este comparabil cu raportul estimat la populația generală (vezi pct. 4.4).

Reacții de hipersensibilitate

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, erupția cutanată tranzitorie și urticaria au fost observate la < 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Imunogenicitatea

În studiile clinice, mai puțin de 8% dintre pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au dezvoltat anticorpi la ustekinumab. Nu s-a observat nicio asociere aparentă între dezvoltarea de anticorpi la ustekinumab și reacțiile la locul injectării. Majoritatea pacienților care prezentau anticorpi la

ustekinumab aveau anticorpi neutralizanți. Eficacitatea a tins să fie mai mică la pacienții cu reacție pozitivă la anticorpii anti-ustekinumab; cu toate acestea, prezența anticorpilor nu a exclusă un răspuns clinic.

Copii și adolescenți

Reacții adverse la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu psoriazis în plăci

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul unui studiu de fază 3 la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, pe o perioadă de până la 60 de săptămâni. În acest studiu, evenimentele adverse raportate au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne și simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Mecanismul de acțiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1 k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 și IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafața celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafața celulei. Prin urmare, este puțin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 și/sau IL-23. IL-12 și IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele și celulele dendritice și ambele citokine participă la funcția imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) și participă la diferențierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 și IL-23 a fost asociată cu boli imune, cum sunt psoriazisul și artrita psoriazică.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 și IL-23, se presupune că medicamentul ustekinumab își exercită acțiunea clinică atât în psoriazis cât și în artrita psoriazică prin întreruperea căilor citokinelor Th1 și Th17 care sunt importante în patologia acestor boli.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2), pacienții adulți care au fost tratați cu STELARA timp de cel puțin 3,5 ani prezentau un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât și la cel antitetanos similar cu un grup de control cu psoriazis care nu primise tratament sistemic. Proporții similare de pacienți adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici și antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienților tratați cu STELARA și la cei din grupul de control.

Eficacitate și siguranță clinică

Psoriazis în plăci (adulți)

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate pe 1996 pacienți în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe și care erau selectați pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab și etanercept la pacienții cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranță, sau contraindicații la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienți. 53% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică. Pacienții randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de aceeași doză la fiecare 12 săptămâni. Pacienții randomizați pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni.

Pacienții randomizați inițial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătățirea PASI cu cel puțin 75% față de valoarea inițială) în săptămânile 28 și 40 au fost re-randomizați pentru a primi ustekinumab la fiecare 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienții care au fost re-randomizați pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu doza lor inițială când au suferit o pierdere de cel puțin 50% din ameliorarea PASI obținută în săptămâna 40.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienți. 61% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică.

Pacienții care au fost randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienții randomizați să primească placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienți cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranță la, sau au avut contraindicații pentru alte tratamente sistemice, și a comparat eficacitatea ustekinumab față de etanercept și a evaluat siguranța ustekinumab și etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienții au fost randomizați să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 și 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 și 4.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 și 2, cu un scor PASI inițial median de la 17 la 18, o arie a suprafeței corporale inițială mediană ($ASC \geq 20$) și un Indice Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 de psoriazis) și un sfert (Studiul 2 de psoriazis) dintre subiecți au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate al bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 de psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporția de pacienți care au atins răspunsul PASI 75 față de valoarea inițială, în săptămâna 12 (vezi Tabelele 4 și 5).

Tabelul 4: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) și Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)

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

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)

^b EGM = Evaluarea Globală a Medicului

Tabelul 5: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 de psoriazis (ACCEPT)

	Studiul 3 de psoriazis		
	Etanercept 24 de doze (50 mg de două ori pe săptămână)	Ustekinumab 2 doze (Săptămâna 0 și Săptămâna 4)	
		45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	347	209	347
PASI 50 răspuns N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 răspuns N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 răspuns N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
EGM liber sau minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 răspuns N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numărul de pacienți > 100 kg	96	58	103
PASI 75 răspuns N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanercept

^b p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept

În Studiul 1 de Psoriazis menținerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienții re-

randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) ($p < 0,001$). La 18 luni (în săptămâna 76), 84% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienții re-randomizați pentru a primi placebo, și care au reînceput tratamentul lor inițial cu ustekinumab după pierderea a $\geq 50\%$ din ameliorarea PASI, 85% dintre aceștia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 și săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari față de nivelul de bază în IDCV (Indice Dermatologic al Calității Vieții) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menținută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 și 12, care au fost menținute până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice și mentale ale scorurilor SF-36 și Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate și Depresie în Spital (SADS) și Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătățite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Artrita psoriazică (APs) (adulți)

La pacienții adulți cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate și reduce rata de progresie a leziunilor articulațiilor periferice.

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienți în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu APs activă (≥ 5 articulații inflamate și ≥ 5 articulații sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Pacienții din aceste studii aveau un diagnostic de APs de cel puțin 6 luni. Au fost înrolați pacienți cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) și artrită mutilantă (0,5%). Peste 70% și 40% dintre pacienții din ambele studii aveau entezită și respectiv dactilită la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 și 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) și Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% și respectiv 86% dintre pacienți au fost tratați anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agenți antifactor de necroză tumorală (TNF) α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienților (58%, $n = 180$) au fost tratați anterior cu unul sau mai mulți agenți anti-TNF α , iar peste 70% dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu anti-TNF α din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranței în orice moment.

Semne și simptome

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătățiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Criteriul de evaluare final principal a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6 Numărul de pacienți care au obținut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) și în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24

	Studiul 1 pentru artrita psoriazică			Studiul 2 pentru artrita psoriazică		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	206	205	204	104	103	105
Răspuns ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Răspuns ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Răspuns ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	146	145	149	80	80	81
Răspuns PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Răspuns PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Răspuns combinat PASI 75 și ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Răspuns ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	105	105	111	54	58	57
Răspuns PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numărul de pacienți > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Răspuns ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	41	40	38	26	22	24
Răspuns PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Numărul de pacienți cu afectare cutanată cauzată de psoriazis $\geq 3\%$ ASC la momentul inițial

Răspunsurile ACR 20, 50 și 70 s-au îmbunătățit în continuare sau s-au menținut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 și 2 în APs) și Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% și 64% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg și respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% și 48% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg și respectiv 90 mg.

Procentul de pacienți care au obținut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab și care aveau spondilită însoțită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătățire de 50 și 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă (BASDAI), comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienții care primeau terapie simultană cu MTX cât și la cei fără terapie simultană cu MTX și s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Pacienții tratați anterior cu agenți anti-TNF α și care au primit ustekinumab au obținut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienții care au primit placebo (răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozele de 45 mg și 90 mg a fost de 37% și respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; p < 0,05), iar răspunsurile s-au menținut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienții cu entezită și/sau dactilită la momentul inițial, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în Săptămâna 24, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și o îmbunătățire numerică (fără semnificație statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor pentru entezită și dactilită s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100.

Răspuns radiologic

Leziunile structurale la nivelul mâinilor și picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulațiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul inițial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecți din Studiul 1 și 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul inițial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdH-S (scorul mediu \pm DS a fost de $0,97 \pm 3,85$ în grupul placebo comparativ cu $0,40 \pm 2,11$ și $0,39 \pm 2,40$ în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) și, respectiv 90 mg ($p < 0,001$). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 în APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX și s-a menținut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) și 100 (Studiul 1 în APs).

Funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Pacienții tratați cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI față de momentul inițial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul inițial s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcțională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienți care a obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor FACIT s-au menținut până în Săptămâna 52.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu ustekinumab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu vârste între 6 și 11 ani cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe și artrită idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

S-a demonstrat că ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, precum și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci.

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 110 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (CADMUS). Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo ($n = 37$) sau doza recomandată de ustekinumab (vezi pct. 4.2; $n = 36$) sau jumătate din doza recomandată de ustekinumab ($n = 37$), prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (o dată la 12 săptămâni). În săptămâna 12, pacienții tratați cu placebo au fost trecuți pe ustekinumab.

Pacienții cu scor PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 și implicare de cel puțin 10% ASC, care s-au încadrat pentru terapie sistemică sau fototerapie au fost eligibili pentru studiu. Aproximativ 60% dintre pacienți aveau

o expunere anterioară la terapie sistemică sau fototerapie convențională. Aproximativ 11% dintre pacienți aveau expunere anterioară la medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care ating un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) în Săptămâna 12. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus PASI 75, PASI 90, modificarea față de valoarea inițială a Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) la copii și adolescenți, modificarea față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL (Inventarul privind calitatea vieții la copii și adolescenți) în săptămâna 12. În săptămâna 12, pacienții tratați cu ustekinumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a calității vieții corelate cu psoriazisul și starea de sănătate, comparativ cu placebo (Tabelul 7).

Toți pacienții au fost urmăriți pentru eficacitate timp de până la 52 săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu. În săptămâna 4, la prima vizită după momentul inițial, proporția de pacienți cu un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) și proporția care a obținut PASI 75 a indicat o delimitare între grupul tratat cu ustekinumab și grupul placebo, atingând un scor maxim în Săptămâna 12. Îmbunătățirea scorurilor PGA, PASI, IDCV și PedsQL s-a menținut până în Săptămâna 52 (Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în Săptămâna 12 și Săptămâna 52

Studiul pentru psoriazis la copii și adolescenți (CADMUS)			
	Săptămâna 12		Săptămâna 52
	Placebo	Doza recomandată de Ustekinumab	Doza recomandată de Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacienți randomizați	37	36	35
PGA			
PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA de vindecare (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Responderi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Responderi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Responderi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
IDCV			
IDCV de 0 sau 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Modificarea față de valoarea inițială Media (DS) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b IDCV: IDCV este un instrument dermatologic pentru a evalua efectul unei probleme la nivel cutanat asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate la pacienții copii și adolescenți, IDCV de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului,

^c p = 0,002

^d PedsQL: Scorul total PedsQL este un instrument general privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, dezvoltat pentru utilizare la pacienții copii și adolescenți, Pentru grupul placebo în Săptămâna 12, N = 36

^e p = 0,028

În timpul perioadei controlate cu placebo până în Săptămâna 12, eficacitatea în cadrul grupului de tratament la doza recomandată, cât și în cadrul grupului tratat cu jumătate din doza recomandată a fost în general comparabilă la criteriul final de evaluare principal (69,4% și, respectiv 67,6%), deși au existat dovezi privind răspunsul corelat cu doza pentru criterii de eficacitate de nivel superior (de exemplu, PGA de vindecare (0), PASI 90). După Săptămâna 12, eficacitatea a fost, în general, superioară și mai bine susținută în grupul tratat cu doza recomandată, comparativ cu grupul tratat cu jumătate din doza recomandată, la care spre sfârșitul fiecărui interval de dozare de 12 săptămâni a fost

mai frecvent observată o pierdere modestă a eficacității. Profilurile de siguranță ale dozei recomandate și ale unei jumătăți din doza recomandată au fost comparabile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

La subiecții sănătoși, timpul mediu pentru a atinge concentrația serică maximă (t_{max}) a fost de 8,5 zile după o singură administrare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale t_{max} al ustekinumab la pacienții cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecții sănătoși.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienții cu psoriazis.

Distribuția

Volumul de distribuție median în timpul fazei terminale (V_z) după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Biotransformare

Nu se cunoaște calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminarea

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi și kg. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienții cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, cu variații de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis și artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor, clearance-ul aparent (CL/F) și volumul aparent de distribuție (V/F) au fost de 0,456 l/zi și, respectiv 15,7 l, la pacienții cu psoriazis. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influențat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populațiilor a demonstrat existența unei tendințe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienții cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritatea dozei

Expunerea sistemică la ustekinumab (C_{max} și ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg și 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg și 240 mg la pacienții cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

Profilurile timpului de concentrație serică pentru ustekinumab au fost, în general, previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. Concentrațiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate inițiale din săptămâna 0 și 4, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 $\mu\text{g/ml}$ până la 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) și de la 0,47 $\mu\text{g/ml}$ până la 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg) la pacienți cu psoriazis. Nu a existat o acumulare aparentă a concentrației serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la fiecare 12 săptămâni.

Impactul greutății asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienți cu psoriazis, greutatea s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienții cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienții cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentrațiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienții cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienților cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obținute într-o analiză farmacocinetică populațională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienți cu artrită psoriazică.

Grupuri speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu disfuncții renale sau hepatice. Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienții vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienții cu psoriazis a fost în general comparabilă la populația asiatică și non-asiatică.

În analiza farmacocinetică a populațiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 de ani cu psoriazis tratați cu doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general comparabile cu cele ale populației adulte cu psoriazis tratată cu doza pentru adulți, în timp ce concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis tratați cu jumătate din doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general mai mici decât cele la adulți.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 și/sau IL-23 la niveluri de 10 ng/ml nu a influențat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate și toxicității asupra funcției de reproducere și de dezvoltare a embrionului și fătului, incluzând și evaluările de siguranță farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și de dezvoltare la maimuțele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi și nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog față de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la șoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienților cu psoriazis și au avut ca rezultat concentrațiile serice maxime la maimuțe care au fost de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab datorită absenței de modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucișată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
Polisorbat 80
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție, în flacon de sticlă de tip I a 2 ml, închis cu dop acoperit din cauciuc butilic. STELARA este disponibil în ambalaj de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția din flaconul cu STELARA nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluția trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau decolorări. Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben pal și poate conține câteva mici particule translucide sau albe de proteină. Acest aspect nu este neobișnuit pentru soluțiile proteice. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluția este decolorată sau tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine. Înainte de administrare, STELARA trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucțiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Stelara nu conține conservanți; prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în flacon și în seringă nu trebuie folosit. Stelara este furnizat în flacon steril, de unică folosință. Niciodată, nu trebuie reutilizate seringă, acul și flaconul. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2009

Data ultimei reautorizări: 19 septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 90 mg soluție injectabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține ustekinumab 90 mg în 1 ml soluție.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti interleukină (IL) 12/23 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

STELARA, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice modificatoare non-biologice ale evoluției bolii (MARMB)(vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

STELARA este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice.

Doze

Psoriazis în plăci

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 4).

Artrita psoriazică (APs)

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. Alternativ, la pacienții cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală și hepatică

STELARA nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Doza recomandată de STELARA în funcție de greutatea corporală este indicată mai jos (Tabelul 1 și 2). STELARA trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Tabelul 1 Doza recomandată de STELARA în psoriazis la copii și adolescenți

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: *greutatea corporală* (kg) x 0,0083 (ml/kg) sau consultați Tabelul 2. Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil și un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți cărora trebuie să li se administreze mai puțin decât doza întreagă de 45 mg.

Tabelul 2 Volumele injecției de STELARA la pacienți copii și adolescenți < 60 kg, cu psoriazis

Greutatea corporală în momentul administrării dozei (kg)	Doza (mg)	Volumul injecției (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37

45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă niciun răspuns până la 28 de săptămâni de tratament.

Metodă de administrare

STELARA este destinat injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparținătorul acestuia pot injecta STELARA, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienților.

Pacienții sau aparținătorii acestora trebuie instruiți să injecteze cantitatea prescrisă de STELARA, potrivit indicațiilor din prospect. Instrucțiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucțiuni suplimentare pentru preparare și precauții speciale de manipulare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție activă, cu importanță clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Ustekinumab poate avea potențialul de a crește riscul infecțiilor și de a reactiva infecțiile latente.

În studiile clinice, infecții grave bacteriene, fungice și virale au fost observate la pacienții care au primit STELARA (vezi pct. 4.8).

Utilizarea medicamentului STELARA la pacienții cu infecții cronice sau cu istoric de infecții recurente trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu STELARA, pacienții trebuie evaluați pentru infecția tuberculoasă. STELARA nu trebuie administrat pacienților cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecției tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de STELARA. De asemenea, la pacienții cu istoric de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu STELARA. Pacienții care primesc STELARA trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului și după tratament.

Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului dacă observă semne și simptome sugestive ale unei infecții. Dacă un pacient dezvoltă o infecție severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat și STELARA nu mai trebuie administrat până la dispariția infecției.

Afecțiuni maligne

Imunosupresoarele precum ustekinumab au potențial de a crește riscul de afecțiuni maligne. Unii dintre pacienții care au primit STELARA în studii clinice, au dezvoltat afecțiuni maligne cutanate și necutanate (vezi pct. 4.8).

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienți cu istoric de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienții care dezvoltă afecțiuni maligne în timpul tratamentului cu STELARA. Din acest motiv utilizarea medicamentului STELARA la acești pacienți trebuie făcută cu precauție.

Toți pacienții, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienții cu un istoric medical de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA, trebuie monitorizați pentru apariția cancerului de piele de tip non-melanom (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia și angioedemul. Dacă apare o reacție anafilactică sau o altă reacție de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată iar administrarea medicamentului STELARA trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu STELARA. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile vii la pacienții cărora li se administrează STELARA. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu STELARA trebuie întrerupt timp de cel puțin 15 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informații suplimentare și îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Pacienții care utilizează STELARA pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri atenuate.

Tratamentul pe termen lung cu STELARA nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresivă concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu alte imunosupresoare, inclusiv produse biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. Este necesară prudență când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu STELARA sau când se face trecerea de la alte preparate biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

STELARA nu a fost evaluată la pacienții care au efectuat imunoterapie pentru alergii. Nu se cunoaște dacă STELARA poate influența imunoterapia pentru alergii.

Afecțiuni cutanate grave

La pacienții cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienții cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenți la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative.

Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. STELARA trebuie întreruptă dacă se suspectează o reacție adversă la medicament.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, comparativ cu pacienții mai tineri, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care au primit STELARA nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea medicamentului, cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia au un răspuns diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Deoarece la populația vârstnică există în general o incidență mai crescută a infecțiilor, se recomandă prudență în tratamentul vârstnicilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu STELARA (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populație de pacienți din studii clinice de fază III, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienții cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacțiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că cel puțin 100 pacienți ($> 5\%$ din populația studiată) au fost tratați concomitent cu aceste medicamente, pe durata a cel puțin 90% din perioada studiului. La pacienții cu artrită psoriazică, farmacocinetica ustekinumab nu a fost influențată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS și corticosteroizi orali sau de expunerea anterioară la agenți anti-TNF α .

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienții care primesc concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate rezultate din utilizarea ustekinumab la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea STELARA în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ustekinumab se excretă în laptele matern. Studiile la animale au demonstrat excreția ustekinumab în cantități mici în laptele matern. Nu se cunoaște dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptați, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu STELARA, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului față de beneficiul terapiei cu STELARA pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Stelara nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis și artrită psoriazică au fost nazofaringita, cefaleea și infecția căilor respiratorii superioare. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru STELARA a fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 7 studii controlate de fază II și fază III efectuate la 4135 pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, incluzând 3256 pacienți expuși timp de cel puțin 6 luni, 1482 pacienți expuși timp de cel puțin 4 ani, precum și 838 pacienți expuși timp de cel puțin 5 ani.

Tabelul 3 prezintă lista reacțiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis și artrita psoriazică la adulți, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme și Organe	Frecvență: Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: infecții dentare, infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită Mai puțin frecvente: celulită, herpes zoster, infecții virale ale căilor respiratorii superioare
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) Rare: reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeli, cefalee Mai puțin frecvente: paralizie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: durere orofaringeală Mai puțin frecvente: congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit Mai puțin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată Rare: dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării Mai puțin frecvente: reacții la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, indurație, tumefacție și prurit)

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile controlate placebo efectuate la pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, ratele de infectare sau infectare gravă au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei tratați cu placebo. În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, rata infectării a fost de 1,27 per pacient-an de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab, și de 1,17 la pacienții tratați cu placebo. Infecțiile grave au apărut la 0,01 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (5 infecții grave la 616 pacient-ani de urmărire) și 0,01 la pacienții cărora li s-a administrat placebo (4 infecții grave la 287 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Frecvența de apariție a infecțiilor a fost de 0,86 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab și frecvența infecțiilor grave a fost de 0,01 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (107 infecții grave la 9848 pacient-ani de urmărire); infecțiile grave raportate au inclus diverticulită, celulită, osteomielită, pneumonie, septicemie, apendicită și colecistită.

În studiile clinice, pacienții cu tuberculoză latentă care au fost tratați concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecțiuni maligne

În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, incidența afecțiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,16 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienții tratați cu ustekinumab (1 pacient la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,35 pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 287 pacient-ani de urmărire). Incidența cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,65 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (4 pacienți la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,70 la pacienții care au primit placebo (2 pacienți la 287 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Au fost raportate afecțiuni maligne, excluzând cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign la 55 pacienți la 9830 pacient-ani de urmărire (incidență de 0,56 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab). Această incidență a afecțiunilor maligne raportată la pacienții tratați cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidența din populația generală (rata incidenței standardizate = 0,92 [interval de încredere 95%; 0,69, 1,20], ajustată în funcție de vârstă, sex și rasă). Afecțiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de tip altul decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal și neoplasmul mamar. Incidența cancerului cutanat de tip altul decât melanomul malign a fost de 0,50 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (49 de pacienți la 9815 pacient-ani de urmărire). Raportul de pacienți cu cancer cutanat cu celule bazale comparativ cu cancerul cutanat cu celule scuamoase (4:1) este comparabil cu raportul estimat la populația generală (vezi pct. 4.4).

Reacții de hipersensibilitate

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, erupția cutanată tranzitorie și urticaria au fost observate la < 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Imunogenicitatea

În studiile clinice, mai puțin de 8% dintre pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au dezvoltat anticorpi la ustekinumab. Nu s-a observat nicio asociere aparentă între dezvoltarea de anticorpi la ustekinumab și reacțiile la locul injectării. Majoritatea pacienților care prezentau anticorpi la

ustekinumab aveau anticorpi neutralizanți. Eficacitatea a tins să fie mai mică la pacienții cu reacție pozitivă la anticorpii anti-ustekinumab; cu toate acestea, prezența anticorpilor nu a exclusă un răspuns clinic.

Copii și adolescenți

Reacții adverse la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu psoriazis în plăci

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul unui studiu de fază 3 la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, pe o perioadă de până la 60 de săptămâni. În acest studiu, evenimentele adverse raportate au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne și simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Mecanismul de acțiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1 k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL-12) și IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând p-40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafața celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafața celulei. Prin urmare, este puțin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 și/sau IL-23. IL-12 și IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen, de exemplu macrofagele și celulele dendritice și ambele citokine participă la funcția imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) și participă la diferențierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1 (Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 și IL-23 a fost asociată cu boli imune, cum ar fi psoriazisul și artrita psoriazică.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 și IL-23, se presupune că medicamentul ustekinumab își exercită acțiunea clinică atât în psoriazis cât și în artrita psoriazică prin întreruperea căilor citokinelor Th1 și Th17 care sunt importante în patologia acestor boli.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2), pacienții adulți care au fost tratați cu STELARA timp de cel puțin 3,5 ani prezentau un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât și la cel antitetanos similar cu un grup de control cu psoriazis care nu primise tratament sistemic. Proporții similare de pacienți adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici și antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienților tratați cu STELARA și la cei din grupul de control.

Eficacitate și siguranță clinică

Psoriazis în plăci (aduți)

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate pe 1996 pacienți în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe și care erau selectați pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab și etanercept la pacienții cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranță, sau contraindicații la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienți. 53% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică. Pacienții randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de aceeași doză la fiecare 12 săptămâni. Pacienții randomizați pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni. Pacienții randomizați inițial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătățirea PASI cu cel puțin 75% față de valoarea inițială) în săptămânile 28 și 40 au fost re-randomizați pentru a primi ustekinumab la fiecare 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienții care au fost re-randomizați pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor inițial când au suferit o pierdere de cel puțin 50% din ameliorarea PASI obținută în săptămâna 40.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienți. 61% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică.

Pacienții care au fost randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienții randomizați să primească placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienți cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranță la, sau au avut contraindicații pentru alte tratamente sistemice, și a comparat eficacitatea ustekinumab față de etanercept și a evaluat siguranța ustekinumab și etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienții au fost randomizați să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 și 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 și 4.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 și 2, cu un scor PASI inițial median de la 17 la 18, o arie a suprafeței corporale inițială mediană ($ASC \geq 20$) și un Indice Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 de psoriazis) și un sfert (Studiul 2 de psoriazis) dintre subiecți au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate al bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 de psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporția de pacienți care au atins răspunsul PASI 75 față de valoarea inițială, în săptămâna 12 (vezi Tabelele 4 și 5).

Tabelul 4: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) și Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)

	Săptămâna 12 2 doze (Săptămâna 0 și Săptămâna 4)			Săptămâna 28 3 doze (Săptămâna 0, Săptămâna 4 și Săptămâna 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Studiul 1 pentru Psoriazis					

Numărul de pacienți randomizați	255	255	256	250	243
PASI 50 răspuns N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 răspuns N (%)	8(3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 răspuns N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
EGM ^b liber sau minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 răspuns N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Numărul de pacienți > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 răspuns N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Studiul 2 pentru Psoriazis					
Numărul de pacienți randomizați	410	409	411	397	400
PASI 50 răspuns N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 răspuns N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 răspuns N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
EGM ^b liber sau minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 răspuns N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Numărul de pacienți > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 răspuns N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)

^b EGM = Evaluarea Globală a Medicului

Tabelul 5: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 de psoriazis (ACCEPT)

	Studiul 3 de psoriazis		
	Etanercept 24 de doze (50 mg de două ori pe săptămână)	Ustekinumab 2 doze (Săptămâna 0 și Săptămâna 4)	
		45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	347	209	347
PASI 50 răspuns N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 răspuns N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 răspuns N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
EGM liber sau minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 răspuns N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numărul de pacienți > 100 kg	96	58	103
PASI 75 răspuns N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanercept

^b p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept

În Studiul 1 de Psoriazis menținerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) (p < 0,001). La 18 luni (în săptămâna 76), 84% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienții re-randomizați pentru a primi placebo, și care au reînceput tratamentul lor inițial cu ustekinumab după pierderea a $\geq 50\%$ din ameliorarea PASI, 85% dintre aceștia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 și săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari față de nivelul de bază în IDCV (Indice Dermatologic al Calității Vieții) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menținută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 și 12, care a fost menținută până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice și mentale ale scorurilor SF-36 și Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate și Depresie în Spital (SADS) și Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătățite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Artrita psoriazică (APs) (adulți)

La pacienții adulți cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate și reduce rata de progresie a leziunilor articulațiilor periferice.

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienți în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu APs activă (≥ 5 articulații inflamate și ≥ 5 articulații sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Pacienții din aceste studii aveau un diagnostic de APs de cel puțin 6 luni. Au fost înrolați pacienți cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) și artritis mutilans (0,5%). Peste 70% și 40% dintre pacienții din ambele studii aveau entezită și respectiv dactilită la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 și 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) și Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% și respectiv 86% dintre pacienți au fost tratați anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agenți antifactor de necroză tumorală (TNF) α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienților (58%, n = 180) fuseseră tratați anterior cu unul sau mai mulți agenți anti-TNF α , iar peste 70% dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu anti-TNF α din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranței în orice moment.

Semne și simptome

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătățiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Obiectivul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6 Numărul de pacienți care au obținut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) și în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24

	Studiul 1 pentru artrita psoriazică			Studiul 2 pentru artrita psoriazică		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	206	205	204	104	103	105
Răspuns ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Răspuns ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Răspuns ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c

<i>Numărul de pacienți cu</i> $\geq 3\% \text{ ASC}^d$	146	145	149	80	80	81
Răspuns PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Răspuns PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Răspuns combinat PASI 75 și ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Numărul de pacienți $\leq 100 \text{ kg}$	154	153	154	74	74	73
Răspuns ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Numărul de pacienți cu</i> $\geq 3\% \text{ ASC}^d$	105	105	111	54	58	57
Răspuns PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numărul de pacienți $> 100 \text{ kg}$	52	52	50	30	29	31
Răspuns ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Numărul de pacienți cu</i> $\geq 3\% \text{ ASC}^d$	41	40	38	26	22	24
Răspuns PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Numărul de pacienți cu afectare cutanată cauzată de psoriazis $\geq 3\% \text{ ASC}$ la momentul inițial

Răspunsurile ACR 20, 50 și 70 s-au îmbunătățit în continuare sau s-au menținut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 și 2 în APs) și Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% și 64% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg și respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% și 48% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg și respectiv 90 mg.

Procentul de pacienți care au obținut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab și care aveau spondilită însoțită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătățire de 50 și 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă, comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienții care primeau terapie simultană cu MTX cât și la cei fără terapie simultană cu MTX și s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Pacienții tratați anterior cu agenți anti-TNF α și care au primit ustekinumab au obținut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienții care au primit placebo (răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozelor de 45 mg și 90 mg a fost de 37% și respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; $p < 0,05$), iar răspunsurile s-au menținut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienții cu entezită și/sau dactilită la momentul inițial, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în săptămâna 24, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și o îmbunătățire numerică (fără semnificație statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor pentru entezită și dactilită s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100.

Răspuns radiologic

Leziunile structurale la nivelul mâinilor și picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulațiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul inițial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecți din Studiul 1 și 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat

o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul inițial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdHS (scorul mediu \pm DS a fost de $0,97 \pm 3,85$ în grupul placebo comparativ cu $0,40 \pm 2,11$ și $0,39 \pm 2,40$ în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) și respectiv 90 mg ($p < 0,001$). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 în APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX și s-a menținut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) și 100 (Studiul 1 în APs).

Funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Pacienții tratați cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI față de momentul inițial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul inițial s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcțională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienți care a obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor FACIT s-au menținut până în Săptămâna 52.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu ustekinumab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu vârste între 6 și 11 ani cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe și artrită idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

S-a demonstrat că ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele precum și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci.

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 110 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (CADMUS). Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo ($n = 37$) sau doza recomandată de ustekinumab (vezi pct. 4.2; $n = 36$) sau jumătate din doza recomandată de ustekinumab ($n = 37$), prin injectare subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (o dată la 12 săptămâni). În săptămâna 12, pacienții tratați cu placebo au fost trecuți pe ustekinumab.

Pacienții cu scor PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 și implicare de cel puțin 10% ASC, care s-au încadrat pentru terapie sistemică sau fototerapie au fost eligibili pentru studiu. Aproximativ 60% dintre pacienți aveau o expunere anterioară la terapie sistemică sau fototerapie convențională. Aproximativ 11% dintre pacienți aveau expunere anterioară la medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care ating un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) în Săptămâna 12. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus PASI 75, PASI 90, modificarea față de valoarea inițială a Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) la copii și adolescenți, modificarea față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL (Inventarul privind calitatea vieții la copii și adolescenți) în săptămâna 12. În săptămâna 12, pacienții tratați cu ustekinumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a calității vieții corelate cu psoriazisul și starea de sănătate, comparativ cu placebo (Tabelul 7).

Toți pacienții au fost urmăriți pentru eficacitate timp de până la 52 săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu. În săptămâna 4, la prima vizită după momentul inițial, proporția de

pacienți cu un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) și proporția care a obținut PASI 75 a indicat o delimitare între grupul tratat cu ustekinumab și grupul placebo, atingând un scor maxim în Săptămâna 12. Îmbunătățirea scorurilor PGA, PASI, IDCV și PedsQL s-a menținut până în Săptămâna 52 (Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în Săptămâna 12 și Săptămâna 52

Studiul pentru psoriazis la copii și adolescenți (CADMUS)			
	Săptămâna 12		Săptămâna 52
	Placebo	Doza recomandată de Ustekinumab	Doza recomandată de Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacienți randomizați	37	36	35
PGA			
PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA de vindecare (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Responderi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Responderi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Responderi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
IDCV			
IDCV de 0 sau 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Modificarea față de valoarea inițială Media (DS) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b IDCV: IDCV este un instrument dermatologic pentru a evalua efectul unei probleme la nivel cutanat asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate la pacienții copii și adolescenți, IDCV de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului,

^c p = 0,002

^d PedsQL: Scorul total PedsQL este un instrument general privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, dezvoltat pentru utilizare la pacienții copii și adolescenți, Pentru grupul placebo în Săptămâna 12, N = 36

^e p = 0,028

În timpul perioadei controlate cu placebo până în Săptămâna 12, eficacitatea în cadrul grupului de tratament la doza recomandată cât și în cadrul grupului tratat cu jumătate din doza recomandată a fost în general comparabilă la criteriul final de evaluare principal (69,4% și, respectiv 67,6%), deși au existat dovezi privind răspunsul corelat cu doza pentru criterii de eficacitate de nivel superior (de exemplu, PGA de vindecare (0), PASI 90). După Săptămâna 12, eficacitatea a fost, în general, superioară și mai bine susținută în grupul tratat cu doza recomandată, comparativ cu grupul tratat cu jumătate din doza recomandată, la care spre sfârșitul fiecărui interval de dozare de 12 săptămâni a fost mai frecvent observată o pierdere modestă a eficacității. Profilurile de siguranță ale dozei recomandate și ale unei jumătăți din doza recomandată au fost comparabile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

La subiecții sănătoși, timpul mediu pentru a atinge concentrația serică maximă (t_{max}) a fost de 8,5 zile după o singură administrare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale t_{max} al ustekinumab la pacienții cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecții sănătoși.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienții cu psoriazis.

Distribuția

Volumul de distribuție median în timpul fazei terminale (V_z) după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Biotransformare

Nu se cunoaște calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminarea

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi și kg. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienții cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, cu variații de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis și artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor, clearance-ul aparent (CL/F) și volumul aparent de distribuție (V/F) au fost de 0,456 l/zi și, respectiv 15,7 l, la pacienții cu psoriazis. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influențat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populațiilor a demonstrat existența unei tendințe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienții cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritatea dozei

Expunerea sistemică la ustekinumab (C_{max} și ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg și 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg și 240 mg la pacienții cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

Profilurile timpului de concentrație serică pentru ustekinumab au fost, în general, previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. Concentrațiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate inițiale din săptămâna 0 și 4, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 μg/ml până la 0,26 μg/ml (45 mg) și de la 0,47 μg/ml până la 0,49 μg/ml (90 mg) la pacienți cu psoriazis. Nu a existat o acumulare aparentă a concentrației serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la fiecare 12 săptămâni.

Impactul greutății asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienți cu psoriazis, greutatea s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienții cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienții cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentrațiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienții cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienților cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obținute într-o analiză farmacocinetică populațională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienți cu artrită psoriazică.

Grupuri speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu disfuncții renale sau hepatice. Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienții vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienții cu psoriazis a fost în general comparabilă la populația asiatică și non-asiatică.

În analiza farmacocinetică a populațiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 de ani cu psoriazis tratați cu doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general comparabile cu cele ale populației adulte cu psoriazis tratată cu doza pentru adulți, în timp ce concentrațiile serice

de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis tratați cu jumătate din doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general mai mici decât cele la adulți.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 și/sau IL-23 la niveluri de 10 ng/ml nu a influențat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate și toxicității asupra funcției de reproducere și de dezvoltare a embrionului și fătului, incluzând și evaluările de siguranță farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și de dezvoltare la maimuțele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi și nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog față de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la șoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienților cu psoriazis și au avut ca rezultat concentrațiile serice maxime la maimuțe care au fost de 100 de ori mai mari decât cele observat la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab datorită absenței de modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucișată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
Polisorbat 80
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție în flacon de sticlă de tip I a 2 ml, închis cu dop acoperit din cauciuc butilic. STELARA este disponibil în ambalaj de 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția din flaconul cu STELARA nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluția trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau decolorări. Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben pal și poate conține câteva mici particule translucide sau albe de proteină. Acest aspect nu este neobișnuit pentru soluțiile proteice. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluția este decolorată sau tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine. Înainte de administrare, STELARA trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucțiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Stelara nu conține conservanți; prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în flacon și în seringă nu trebuie folosit. Stelara este furnizat în flacon steril, de unică folosință. Niciodată, nu trebuie reutilizate seringă, acul și flaconul. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2009
Data ultimei reautorizări: 19 septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml soluție.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

STELARA, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB)(vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

STELARA este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice.

Doze

Psoriazis în plăci

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 4).

Artrita psoriazică (APs)

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. Alternativ, la pacienții cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală și hepatică

STELARA nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Doza recomandată de STELARA în funcție de greutatea corporală este indicată mai jos (Tabelul 1 și 2). STELARA trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Tabelul 1 Doza recomandată de STELARA în psoriazis la copii și adolescenți

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: *greutatea corporală* (kg) x 0,0083 (ml/kg) sau consultați Tabelul 2. Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil și un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți cărora trebuie să li se administreze mai puțin decât doza întreagă de 45 mg.

Tabelul 2 Volumele injecției de STELARA la pacienți copii și adolescenți < 60 kg, cu psoriazis

Greutatea corporală în momentul administrării dozei (kg)	Doza (mg)	Volumul injecției (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36

44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă niciun răspuns până la 28 de săptămâni de tratament.

Metodă de administrare

STELARA este destinat injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparținătorul acestuia pot injecta STELARA, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienților.

Pacienții sau ii aparținătorii acestora trebuie instruiți să injecteze cantitatea prescrisă de STELARA, potrivit indicațiilor din prospect. Instrucțiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucțiuni suplimentare pentru preparare și precauții speciale de manipulare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție activă, cu importanță clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Ustekinumab poate avea potențialul de a crește riscul infecțiilor și de a reactiva infecțiile latente.

În studiile clinice, infecții grave bacteriene, fungice și virale au fost observate la pacienții care au primit STELARA (vezi pct. 4.8).

Utilizarea medicamentului STELARA la pacienții cu infecții cronice sau cu istoric de infecții recurente trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu STELARA, pacienții trebuie evaluați pentru infecția tuberculoasă. STELARA nu trebuie administrat pacienților cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecției tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de STELARA. De asemenea, la pacienții cu istoric de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu STELARA. Pacienții care primesc STELARA trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului și după tratament.

Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului dacă observă semne și simptome sugestive ale unei infecții. Dacă un pacient dezvoltă o infecție severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat și STELARA nu mai trebuie administrat până la dispariția infecției.

Afecțiuni maligne

Imunosupresoarele precum ustekinumab au potențial de a crește riscul de afecțiuni maligne. Unii dintre pacienții care au primit STELARA în studii clinice, au dezvoltat afecțiuni maligne cutanate și necutanate (vezi pct. 4.8).

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienți cu istoric de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienții care dezvoltă afecțiuni maligne în timpul tratamentului cu STELARA. Din acest motiv utilizarea medicamentului STELARA la acești pacienți trebuie făcută cu precauție.

Toți pacienții, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienții cu un istoric medical de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA, trebuie monitorizați pentru apariția cancerului de piele de tip non-melanom (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia și angioedemul. Dacă apare o reacție anafilactică sau o altă reacție de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată iar administrarea medicamentului STELARA trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Sensibilitate la latex

Învelișul acului pe seringă la seringă preumplută este confecționat din cauciuc natural (un derivat de latex), care poate provoca reacții alergice la persoanele sensibile la latex.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu STELARA. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile vii la pacienții cărora li se administrează STELARA. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu STELARA trebuie întrerupt timp de cel puțin 15 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informații suplimentare și îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Pacienții care utilizează STELARA pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri atenuate.

Tratamentul pe termen lung cu STELARA nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresivă concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu alte imunosupresoare, inclusiv produse biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. Este necesară prudență când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu STELARA sau când se face trecerea de la alte preparate biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

STELARA nu a fost evaluată la pacienții care au efectuat imunoterapie pentru alergii. Nu se cunoaște dacă STELARA poate influența imunoterapia pentru alergii.

Afecțiuni cutanate grave

La pacienții cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienții cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenți la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative.

Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. STELARA trebuie întreruptă dacă se suspectează o reacție adversă la medicament.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, comparativ cu pacienții mai tineri, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care au primit STELARA nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea medicamentului, cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia au un răspuns diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Deoarece la populația vârstnică există în general o incidență mai crescută a infecțiilor, se recomandă prudență în tratamentul vârstnicilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu STELARA (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populație de pacienți din studii clinice de fază III, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienții cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacțiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că cel puțin 100 pacienți (> 5% din populația studiată) au fost tratați concomitent cu aceste medicamente, pe durata a cel puțin 90% din perioada studiului. La pacienții cu artrită psoriazică, farmacocinetica ustekinumab nu a fost influențată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS și corticosteroizi orali sau de expunerea anterioară la agenți anti-TNFα.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienții care primesc concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate rezultate din utilizarea ustekinumab la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea STELARA în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ustekinumab se excretă în laptele matern. Studiile la animale au demonstrat excreția ustekinumab în cantități mici în laptele matern. Nu se cunoaște dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptați, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la

15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu STELARA, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului față de beneficiul terapiei cu STELARA pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Stelara nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis și artrită psoriazică au fost nazofaringita, cefaleea și infecția căilor respiratorii superioare. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru STELARA a fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 7 studii controlate de fază II și fază III efectuate la 4135 pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, incluzând 3256 pacienți expuși timp de cel puțin 6 luni, 1482 pacienți expuși timp de cel puțin 4 ani, precum și 838 pacienți expuși timp de cel puțin 5 ani.

Tabelul 3 prezintă lista reacțiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis și artrita psoriazică la adulți, precum și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme și Organe	Frecvență: Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: infecții dentare, infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită Mai puțin frecvente: celulită, herpes zoster, infecții virale ale căilor respiratorii superioare
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) Rare: reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeli, cefalee Mai puțin frecvente: paralizie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: durere orofaringeală Mai puțin frecvente: congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit Mai puțin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată Rare: dermatită exfoliativă

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării Mai puțin frecvente: reacții la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, indurație, tumefacție și prurit)

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile controlate placebo efectuate la pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, ratele de infectare sau infectare gravă au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei tratați cu placebo. În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis sau artrită psoriazică, rata infectării a fost de 1,27 per pacient-an de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab, și de 1,17 la pacienții tratați cu placebo. Infecțiile grave au apărut la 0,01 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (5 infecții grave la 616 pacient-ani de urmărire) și 0,01 la pacienții cărora li s-a administrat placebo (4 infecții grave la 287 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Frecvența de apariție a infecțiilor a fost de 0,86 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab și frecvența infecțiilor grave a fost de 0,01 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (107 infecții grave la 9848 pacient-ani de urmărire); infecțiile grave raportate au inclus diverticulită, celulită, pneumonie, septicemie, apendicită și colecistită.

În studiile clinice, pacienții cu tuberculoză latentă care au fost tratați concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecțiuni maligne

În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice, efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, incidența afecțiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,16 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienții tratați cu ustekinumab (1 pacient la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,35 pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 287 pacient-ani de urmărire). Incidența cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,65 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (4 pacienți la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,70 la pacienții care au primit placebo (2 pacienți la 287 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Au fost raportate afecțiuni maligne, excluzând cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign, la 55 pacienți la 9830 pacient-ani de urmărire (incidență de 0,56 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab). Această incidență a afecțiunilor maligne raportată la pacienții tratați cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidența din populația generală (rata incidenței standardizate = 0,92 [interval de încredere 95%; 0,69, 1,20], ajustată în funcție de vârstă, sex și rasă). Afecțiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de tip altul decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal și neoplasmul mamar. Incidența cancerului cutanat de tip altul decât melanomul malign a fost de 0,50 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (49 de pacienți la 9815 pacient-ani de urmărire). Raportul de pacienți cu cancer cutanat cu celule bazale comparativ cu cancerul cutanat cu celule scuamoase (4:1) este comparabil cu raportul estimat la populația generală (vezi pct. 4.4).

Reacții de hipersensibilitate

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, erupția cutanată tranzitorie și urticaria au fost observate la < 1% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Imunogenicitatea

În studiile clinice, mai puțin de 8% dintre pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au dezvoltat anticorpi la ustekinumab. Nu s-a observat nicio asociere aparentă între dezvoltarea de anticorpi la ustekinumab și reacțiile la locul injectării. Majoritatea pacienților care prezentau anticorpi la ustekinumab aveau anticorpi neutralizanți. Eficacitatea a tins să fie mai mică la pacienții cu reacție pozitivă la anticorpii anti-ustekinumab; cu toate acestea, prezența anticorpilor nu a exclusă un răspuns clinic.

Copii și adolescenți

Reacții adverse la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu psoriazis în plăci
Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul unui studiu de fază 3 la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, pe o perioadă de până la 60 de săptămâni. În acest studiu, evenimentele adverse raportate au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne și simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Mecanismul de acțiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1 k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 și IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafața celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafața celulei. Prin urmare, este puțin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement celulelor cu receptori pentru IL-12 și/sau IL-23. IL-12 și IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele și celulele dendritice și ambele citokine participă la funcția imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) și participă la diferențierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 și IL-23 a fost asociată cu boli imune, cum ar fi psoriazisul și artrita psoriazică.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 și IL-23, se presupune că medicamentul ustekinumab își exercită acțiunea clinică atât în psoriazis cât și în artrita psoriazică prin întreruperea căilor citokinelor Th1 și Th17 care sunt importante în patologia acestor boli.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriasis (PHOENIX 2), pacienții adulți care au fost tratați cu STELARA timp de cel puțin 3,5 ani prezentau un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât și la cel antitetanos similar cu un grup de control cu psoriazis care nu primise tratament sistemic. Proporții similare de pacienți adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici și antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienților tratați cu STELARA și la cei din grupul de control.

Eficacitate și siguranță clinică

Psoriazis în plăci (adulți)

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate pe 1996 pacienți în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe și care erau selectați pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab și etanercept la pacienții cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranță, sau contraindicații la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienți. 53% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică. Pacienții randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de aceeași doză la fiecare 12 săptămâni. Pacienții randomizați pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni.

Pacienții randomizați inițial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătățirea PASI cu cel puțin 75% față de valoarea inițială) în săptămânile 28 și 40 au fost re-randomizați pentru a primi ustekinumab la fiecare 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienții care au fost re-randomizați pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor inițial când au suferit o pierdere de cel puțin 50% din ameliorarea PASI obținută în săptămâna 40.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienți. 61% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică.

Pacienții care au fost randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienții randomizați să primească placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienți cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranță la, sau au avut contraindicații pentru alte tratamente sistemice, și a comparat eficacitatea ustekinumab față de etanercept și a evaluat siguranța ustekinumab și etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienții au fost randomizați să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 și 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 și 4.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 și 2, cu un scor PASI inițial median de la 17 la 18, o arie a suprafeței corporale inițială mediană (ASC) ≥ 20 și un Indice Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 de psoriazis) și un sfert (Studiul 2 de psoriazis) dintre subiecți au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate al bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 de psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporția de pacienți care au atins răspunsul PASI 75 față de valoarea inițială, în săptămâna 12 (vezi Tabelele 4 și 5).

Tabelul 4: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) și Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)

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

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)

^b EGM = Evaluarea Globală a Medicului

Tabelul 5: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 de psoriazis (ACCEPT)

	Studiul 3 de psoriazis		
	Etanercept 24 de doze (50 mg de două ori pe săptămână)	Ustekinumab 2 doze (Săptămâna 0 și Săptămâna 4)	
		45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	347	209	347
PASI 50 răspuns N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 răspuns N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 răspuns N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
EGM liber sau minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 răspuns N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numărul de pacienți > 100 kg	96	58	103
PASI 75 răspuns N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanercept

^b p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept

În Studiul 1 de Psoriazis menținerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) (p < 0,001). La 18 luni (în săptămâna 76), 84% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns

PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienții re-randomizați pentru a primi placebo, și care au reînceput tratamentul lor inițial cu ustekinumab după pierderea a $\geq 50\%$ din ameliorarea PASI, 85% dintre aceștia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 și săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari față de nivelul de bază în IDCV (Indice Dermatologic al Calității Vieții) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menținută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 și 12, care au fost menținute până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice și mentale ale scorurilor SF-36 și Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate și Depresie în Spital (SADS) și Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătățite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Artrita psoriazică (APs) (adulți)

La pacienții adulți cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate și reduce rata de progresie a leziunilor articulațiilor periferice.

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienți în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu APs activă (≥ 5 articulații inflamate și ≥ 5 articulații sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB). Pacienții din aceste studii aveau un diagnostic de APs de cel puțin 6 luni. Au fost înrolați pacienți cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) și arthrită mutilans (0,5%). Peste 70% și 40% dintre pacienții din ambele studii aveau entezită și respectiv dactilită la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 și 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) și Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% și respectiv 86% dintre pacienți au fost tratați anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agent antifactor de necroză tumorală (TNF) α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienților (58%, n = 180) fuseseră tratați anterior cu unul sau mai mulți agenți anti-TNF α , iar peste 70% dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu anti-TNF α din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranței în orice moment.

Semne și simptome

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătățiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în săptămâna 24. obiectivul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6 Numărul de pacienți care au obținut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) și în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24

	Studiul 1 pentru artrita psoriazică			Studiul 2 pentru artrita psoriazică		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	206	205	204	104	103	105
Răspuns ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Răspuns ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Răspuns ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	146	145	149	80	80	81
Răspuns PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Răspuns PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Răspuns combinat PASI 75 și ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Răspuns ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	105	105	111	54	58	57
Răspuns PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numărul de pacienți > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Răspuns ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	41	40	38	26	22	24
Răspuns PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Numărul de pacienți cu afectare cutanată cauzată de psoriazis $\geq 3\%$ ASC la momentul inițial

Răspunsurile ACR 20, 50 și 70 s-au îmbunătățit în continuare sau s-au menținut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 și 2 în APs) și Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% și 64% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg și respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% și 48% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg și respectiv 90 mg.

Procentul de pacienți care au obținut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab și care aveau spondilită însoțită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătățire de 50 și 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă, comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienții care primeau terapie simultană cu MTX cât și la cei fără terapie simultană cu MTX și s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Pacienții tratați anterior cu agenți anti-TNF α și care au primit ustekinumab au obținut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienții care au primit placebo (răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozelor de 45 mg și 90 mg a fost de 37% și respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; p < 0,05), iar răspunsurile s-au menținut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienții cu entezită și/sau dactilită la momentul inițial, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în săptămâna 24, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și o îmbunătățire numerică (fără semnificație statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor pentru entezită și dactilită s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100.

Răspuns radiologic

Leziunile structurale la nivelul mâinilor și picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulațiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul inițial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecți din Studiul 1 și 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul inițial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdH-S (scorul mediu \pm DS a fost de $0,97 \pm 3,85$ în grupul placebo comparativ cu $0,40 \pm 2,11$ și $0,39 \pm 2,40$ în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) și respectiv 90 mg ($p < 0,001$). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 în APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX și s-a menținut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) și 100 (Studiul 1 în APs).

Funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Pacienții tratați cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI față de momentul inițial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul inițial s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcțională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienți care a obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor FACIT s-au menținut până în Săptămâna 52.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu ustekinumab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu vârste între 6 și 11 ani cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe și artrită idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

S-a demonstrat că ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele precum și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci.

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 110 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (CADMUS). Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo ($n = 37$) sau doza recomandată de ustekinumab (vezi pct. 4.2; $n = 36$) sau jumătate din doza recomandată de ustekinumab ($n = 37$), prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (o dată la 12 săptămâni). În săptămâna 12, pacienții tratați cu placebo au fost trecuți pe ustekinumab.

Pacienții cu scor PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 și implicare de cel puțin 10% ASC, care s-au încadrat pentru terapie sistemică sau fototerapie au fost eligibili pentru studiu. Aproximativ 60% dintre pacienți aveau

o expunere anterioară la terapie sistemică sau fototerapie convențională. Aproximativ 11% dintre pacienți aveau expunere anterioară la medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care ating un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) în Săptămâna 12. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus PASI 75, PASI 90, modificarea față de valoarea inițială a Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) la copii și adolescenți, modificarea față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL (Inventarul privind calitatea vieții la copii și adolescenți) în săptămâna 12. În săptămâna 12, pacienții tratați cu ustekinumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a calității vieții corelate cu psoriazisul și starea de sănătate, comparativ cu placebo (Tabelul 7).

Toți pacienții au fost urmăriți pentru eficacitate timp de până la 52 săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu. În săptămâna 4, la prima vizită după momentul inițial, proporția de pacienți cu un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) și proporția care a obținut PASI 75 a indicat o delimitare între grupul tratat cu ustekinumab și grupul placebo, atingând un scor maxim în Săptămâna 12. Îmbunătățirea scorurilor PGA, PASI, IDCV și PedsQL s-a menținut până în Săptămâna 52 (Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în Săptămâna 12 și Săptămâna 52

Studiul pentru psoriazis la copii și adolescenți (CADMUS)			
	Săptămâna 12		Săptămâna 52
	Placebo	Doza recomandată de Ustekinumab	Doza recomandată de Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacienți randomizați	37	36	35
PGA			
PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA de vindecare (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Responderi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Responderi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Responderi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
IDCV			
IDCV de 0 sau 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Modificarea față de valoarea inițială Media (DS) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b IDCV: IDCV este un instrument dermatologic pentru a evalua efectul unei probleme la nivel cutanat asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate la pacienții copii și adolescenți, IDCV de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului,

^c p = 0,002

^d PedsQL: Scorul total PedsQL este un instrument general privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, dezvoltat pentru utilizare la pacienții copii și adolescenți, Pentru grupul placebo în Săptămâna 12, N = 36

^e p = 0,028

În timpul perioadei controlate cu placebo până în Săptămâna 12, eficacitatea în cadrul grupului de tratament la doza recomandată cât și în cadrul grupului tratat cu jumătate din doza recomandată a fost în general comparabilă la criteriul final de evaluare principal (69,4% și, respectiv 67,6%), deși au existat dovezi privind răspunsul corelat cu doza pentru criterii de eficacitate de nivel superior (de exemplu, PGA de vindecare (0), PASI 90). După Săptămâna 12, eficacitatea a fost, în general, superioară și mai bine susținută în grupul tratat cu doza recomandată, comparativ cu grupul tratat cu jumătate din doza recomandată, la care spre sfârșitul fiecărui interval de dozare de 12 săptămâni a fost

mai frecvent observată o pierdere modestă a eficacității. Profilurile de siguranță ale dozei recomandate și ale unei jumătăți din doza recomandată au fost comparabile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

La subiecții sănătoși, timpul mediu pentru a atinge concentrația serică maximă (t_{max}) a fost de 8,5 zile după o singură administrare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale t_{max} al ustekinumab la pacienții cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecții sănătoși.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienții cu psoriazis.

Distribuția

Volumul de distribuție median în timpul fazei terminale (V_z) după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Biotransformare

Nu se cunoaște calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminarea

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi și kg. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienții cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, cu variații de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis și artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor, clearance-ul aparent (CL/F) și volumul aparent de distribuție (V/F) au fost de 0,456 l/zi și, respectiv 15,7 l, la pacienții cu psoriazis. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influențat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populațiilor a demonstrat existența unei tendințe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienții cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritatea dozei

Expunerea sistemică la ustekinumab (C_{max} și ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg și 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg și 240 mg la pacienții cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

Profilurile timpului de concentrație serică pentru ustekinumab au fost, în general, previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. Concentrațiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate inițiale din săptămâna 0 și 4, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 $\mu\text{g/ml}$ până la 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) și de la 0,47 $\mu\text{g/ml}$ până la 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg) la pacienți cu psoriazis. Nu a existat o acumulare aparentă a concentrației serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la fiecare 12 săptămâni.

Impactul greutății asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienți cu psoriazis, greutatea s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienții cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienții cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentrațiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienții cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienților cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obținute într-o analiză farmacocinetică populațională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienți cu artrită psoriazică.

Grupuri speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu disfuncții renale sau hepatice. Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienții vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienții cu psoriazis a fost în general comparabilă la populația asiatică și non-asiatică.

În analiza farmacocinetică a populațiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 de ani cu psoriazis tratați cu doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general comparabile cu cele ale populației adulte cu psoriazis tratată cu doza pentru adulți, în timp ce concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis tratați cu jumătate din doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general mai mici decât cele la adulți.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 și/sau IL-23 la niveluri de 10 ng/ml nu a influențat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate și toxicității asupra funcției de reproducere și de dezvoltare a embrionului și fătului, incluzând și evaluările de siguranță farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și de dezvoltare la maimuțele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi și nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog față de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la șoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienților cu psoriazis și au avut ca rezultat concentrațiile serice maxime la maimuțe care au fost de 100 de ori mai mari decât cele observat la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab datorită absenței de modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucișată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
Polisorbat 80
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,5 ml soluție în seringă din sticlă de tip I a 1 ml, cu ac fix din oțel inoxidabil și un înveliș al acului care conține cauciuc natural (un derivat de latex). Seringa este echipată cu un dispozitiv de siguranță pasivă. STELARA este disponibil într-o cutie cu o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția din seringă preumplută cu STELARA nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluția trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau decolorări. Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben pal și poate conține câteva mici particule translucide sau albe de proteină. Acest aspect nu este neobișnuit pentru soluțiile proteice. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluția este decolorată sau tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine. Înainte de administrare, STELARA trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucțiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Stelara nu conține conservanți; prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în flacon și în seringă nu trebuie folosit. Stelara este furnizată în seringă sterilă, de unică folosință. Niciodată, nu trebuie reutilizate seringă, acul și flaconul. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/003

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2009

Data ultimei reautorizări: 19 septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml soluție.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1k uman complet anti interleukină (IL) 12/23 produs de o linie celulară din mielom de origine murină, obținut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Psoriazis în plăci

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistență, fie contraindicații, fie intoleranță la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen și ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

STELARA este indicat pentru tratamentul pacienților adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranță la alte terapii sistemice sau fototerapii (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

STELARA, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluției bolii (MARMB) (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

STELARA este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticarea și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice.

Doze

Psoriazis în plăci

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Pacienți cu greutate > 100 kg

Pentru pacienții cu greutatea > 100 kg doza inițială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. De asemenea, la acești pacienți, o doză de 45 mg a fost eficace. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 4).

Artrita psoriazică (APs)

Posologia recomandată pentru STELARA este o doză inițială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, și apoi la fiecare 12 săptămâni. Alternativ, la pacienții cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienții care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiența renală și hepatică

STELARA nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări privind dozajul.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea STELARA la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 12 ani.

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)

Doza recomandată de STELARA în funcție de greutatea corporală este indicată mai jos (Tabelul 1 și 2). STELARA trebuie administrat în Săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

Tabelul 1 Doza recomandată de STELARA în psoriazis la copii și adolescenți

Greutatea corporală în momentul administrării dozei	Doza recomandată
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

^a Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: *greutatea corporală* (kg) x 0,0083 (ml/kg) sau consultați Tabelul 2. Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Este disponibil și un flacon de 45 mg pentru pacienții copii și adolescenți cărora trebuie să li se administreze mai puțin decât doza întreagă de 45 mg.

Tabelul 2 Volumele injecției de STELARA la pacienți copii și adolescenți < 60 kg, cu psoriazis

Greutatea corporală în momentul administrării dozei (kg)	Doza (mg)	Volumul injecției (ml)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37

45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă niciun răspuns până la 28 de săptămâni de tratament.

Metodă de administrare

STELARA este destinat injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparținătorul acestuia pot injecta STELARA, dacă medicul stabilește că această acțiune este adecvată. Totuși, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienților.

Pacienții sau i aparținătorii acestora trebuie instruiți să injecteze întreaga cantitate de STELARA, potrivit indicațiilor din prospect. Instrucțiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucțiuni suplimentare pentru preparare și precauții speciale de manipulare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Infecție activă, cu importanță clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții

Ustekinumab poate avea potențialul de a crește riscul infecțiilor și de a reactiva infecțiile latente.

În studiile clinice, infecții grave bacteriene, fungice și virale au fost observate la pacienții care au primit STELARA (vezi pct. 4.8).

Utilizarea medicamentului STELARA la pacienții cu infecții cronice sau cu istoric de infecții recurente trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu STELARA, pacienții trebuie evaluați pentru infecția tuberculoasă. STELARA nu trebuie administrat pacienților cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecției tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de STELARA. De asemenea, la pacienții cu istoric de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu STELARA. Pacienții care primesc STELARA trebuie monitorizați atent pentru semne și simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului și după tratament.

Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului dacă observă semne și simptome sugestive ale unei infecții. Dacă un pacient dezvoltă o infecție severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat și STELARA nu mai trebuie administrat până la dispariția infecției.

Afecțiuni maligne

Imunosupresoarele precum ustekinumab au potențial de a crește riscul de afecțiuni maligne. Unii dintre pacienții care au primit STELARA în studii clinice, au dezvoltat afecțiuni maligne cutanate și necutanate (vezi pct. 4.8).

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienți cu istoric de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienții care dezvoltă afecțiuni maligne în timpul tratamentului cu STELARA. Din acest motiv utilizarea medicamentului STELARA la acești pacienți trebuie făcută cu precauție.

Toți pacienții, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienții cu un istoric medical de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA, trebuie monitorizați pentru apariția cancerului de piele de tip non-melanom (vezi pct. 4.8).

Reacții de hipersensibilitate

După punerea pe piață au fost raportate reacții de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia și angioedemul. Dacă apare o reacție anafilactică sau o altă reacție de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată iar administrarea medicamentului STELARA trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Sensibilitate la latex

Învelișul acului pe seringă în seringă preumplută este confecționat din cauciuc natural (un derivat de latex), care poate cauza reacții alergice la persoanele sensibile la latex.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu STELARA. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecției prin vaccinurile vii la pacienții cărora li se administrează STELARA. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu STELARA trebuie întrerupt timp de cel puțin 15 săptămâni după ultima doză și poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptămâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informații suplimentare și îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Pacienții care utilizează STELARA pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri atenuate.

Tratamentul pe termen lung cu STELARA nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresivă concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu alte imunosupresoare, inclusiv produse biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. Este necesară prudență când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu STELARA sau când se face trecerea de la alte preparate biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

STELARA nu a fost evaluată la pacienții care au efectuat imunoterapie pentru alergii. Nu se cunoaște dacă STELARA poate influența imunoterapia pentru alergii.

Afecțiuni cutanate grave

La pacienții cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi

pct. 4.8). Pacienții cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenți la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative.

Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. STELARA trebuie întreruptă dacă se suspectează o reacție adversă la medicament.

Grupuri speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

În general, comparativ cu pacienții mai tineri, la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste, care au primit STELARA nu s-au observat diferențe în ceea ce privește siguranța și eficacitatea medicamentului, cu toate acestea, numărul de pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceștia au un răspuns diferit comparativ cu pacienții mai tineri. Deoarece la populația vârstnică există în general o incidență mai crescută a infecțiilor, se recomandă prudență în tratamentul vârstnicilor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu STELARA (vezi pct. 4.4).

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populație de pacienți din studii clinice de fază III, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienții cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacțiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că cel puțin 100 pacienți ($> 5\%$ din populația studiată) au fost tratați concomitent cu aceste medicamente, pe durata a cel puțin 90% din perioada studiului. La pacienții cu artrită psoriazică, farmacocinetica ustekinumab nu a fost influențată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS și corticosteroizi orali sau de expunerea anterioară la agenți anti-TNF α .

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienții care primesc concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranța și eficacitatea medicamentului STELARA în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influențat siguranța sau eficacitatea STELARA. (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate în perioada fertilă

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Nu sunt disponibile date adecvate rezultate din utilizarea ustekinumab la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra nașterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca o măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea STELARA în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ustekinumab se excretă în laptele matern. Studiile la animale au demonstrat excreția ustekinumab în cantități mici în laptele matern. Nu se cunoaște dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariție a reacțiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptați, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului și până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu STELARA, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului față de beneficiul terapiei cu STELARA pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilității la om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Stelara nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienții adulți cu psoriazis și artrită psoriazică au fost nazofaringita, cefaleea și infecția căilor respiratorii superioare. Majoritatea au fost considerate a fi ușoare și nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacție adversă raportată pentru STELARA a fost de tipul reacțiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Datele de siguranță descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 7 studii controlate de fază II și fază III efectuate la 4135 pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, incluzând 3256 pacienți expuși timp de cel puțin 6 luni, 1482 pacienți expuși timp de cel puțin 4 ani, precum și 838 pacienți expuși timp de cel puțin 5 ani.

Tabelul prezintă lista reacțiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis și artrita psoriazică la adulți, precum, și reacțiile adverse raportate după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și după frecvență, folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Lista reacțiilor adverse

Aparate, Sisteme și Organe	Frecvență: Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente: infecții dentare, infecții ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită Mai puțin frecvente: celulită, herpes zoster, infecții virale ale căilor respiratorii superioare
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente: reacții de hipersensibilitate (inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie) Rare: reacții de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem)
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente: depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: amețeli, cefalee Mai puțin frecvente: paralizie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente: durere orofaringeală Mai puțin frecvente: congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: diaree, greață
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: prurit Mai puțin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată Rare: dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectării Mai puțin frecvente: reacții la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, indurație, tumefacțieși prurit)
--	--

Descrierea anumitor reacții adverse

Infecții

În studiile controlate placebo efectuate la pacienți cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, ratele de infectare sau infectare gravă au fost similare între pacienții tratați cu ustekinumab și cei tratați cu placebo. În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis sau artrită psoriazică, rata infectării a fost de 1,27 per pacient-an de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab, și de 1,17 la pacienții tratați cu placebo. Infecțiile grave au apărut la 0,01 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (5 infecții grave la 616 pacient-ani de urmărire) și 0,01 la pacienții cărora li s-a administrat placebo (4 infecții grave la 287 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Frecvența de apariție a infecțiilor a fost de 0,86 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab și frecvența infecțiilor grave a fost de 0,01 per pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (107 infecții grave la 9848 pacient-ani de urmărire); infecțiile grave raportate au inclus diverticulită, celulită, osteomielită, pneumonie, septicemie, apendicită și colecistită.

În studiile clinice, pacienții cu tuberculoză latentă care au fost tratați concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

Afecțiuni maligne

În perioada controlată placebo din cadrul studiilor clinice, efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, incidența afecțiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,16 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienții tratați cu ustekinumab (1 pacient la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,35 pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 287 pacient-ani de urmărire). Incidența cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,65 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (4 pacienți la 615 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,70 la pacienții care au primit placebo (2 pacienți la 287 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate și necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, reprezentând 9848 pacient-ani de expunere la 4135 pacienți, durata mediană de urmărire a fost de 1,1 ani; 3,2 ani pentru studiile la pacienți cu psoriazis și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu artrita psoriazică. Au fost raportate afecțiuni maligne, excluzând cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign la 55 pacienți la 9830 pacient-ani de urmărire (incidență de 0,56 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab). Această incidență a afecțiunilor maligne raportată la pacienții tratați cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidența din populația generală (rata incidenței standardizate = 0,92 [interval de încredere 95%; 0,69, 1,20], ajustată în funcție de vârstă, sex și rasă). Afecțiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de tip altul decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal și neoplasmul mamar. Incidența cancerului cutanat de tip altul decât melanomul malign a fost de 0,50 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienții tratați cu ustekinumab (49 de pacienți la 9815 pacient-ani de urmărire). Raportul de pacienți cu cancer cutanat cu celule bazale comparativ cu cancerul cutanat cu celule scuamoase (4:1) este comparabil cu raportul estimat la populația generală (vezi pct. 4.4).

Reacții de hipersensibilitate

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienți cu psoriazis și artrită psoriazică, erupția cutanată tranzitorie și urticaria au fost observate la < 2% dintre pacienți (vezi pct. 4.4).

Imunogenicitatea

În studiile clinice, mai puțin de 8% dintre pacienții cărora li s-a administrat ustekinumab au dezvoltat anticorpi la ustekinumab. Nu s-a observat nicio asociere aparentă între dezvoltarea de anticorpi la ustekinumab și reacțiile la locul injectării. Majoritatea pacienților care prezentau anticorpi la ustekinumab aveau anticorpi neutralizanți. Eficacitatea a tins să fie mai mică la pacienții cu reacție pozitivă la anticorpii anti-ustekinumab; cu toate acestea, prezența anticorpilor nu a exclusă un răspuns clinic.

Copii și adolescenți

Reacții adverse la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste cu psoriazis în plăci
Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul unui studiu de fază 3 la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, pe o perioadă de până la 60 de săptămâni. În acest studiu, evenimentele adverse raportate au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne și simptome ale reacțiilor adverse și trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Mecanismul de acțiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1 k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 și IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 și IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafața celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafața celulei. Prin urmare, este puțin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 și/sau IL-23. IL-12 și IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele și celulele dendritice și ambele citokine participă la funcția imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) și participă la diferențierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 și IL-23 a fost asociată cu boli imune, cum ar fi psoriazisul și artrita psoriazică.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 și IL-23, se presupune că medicamentul ustekinumab își exercită acțiunea clinică atât în psoriazis cât și în artrita psoriazică prin întreruperea căilor citokinelor Th1 și Th17 care sunt importante în patologia acestor boli.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2), pacienții adulți care au fost tratați cu STELARA timp de cel puțin 3,5 ani prezentau un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât și la cel antitetanos similar cu un grup de control cu psoriazis care nu primise tratament sistemic. Proporții similare de pacienți adulți au dezvoltat titruri protective de

anticorpi antipneumococici și antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienților tratați cu STELARA și la cei din grupul de control.

Eficacitate și siguranță clinică

Psoriazis în plăci (adulți)

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate pe 1996 pacienți în două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe și care erau selectați pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab și etanercept la pacienții cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranță, sau contraindicații la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienți. 53% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică. Pacienții randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de aceeași doză la fiecare 12 săptămâni. Pacienții randomizați pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni.

Pacienții randomizați inițial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafață afectată și de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătățirea PASI cu cel puțin 75% față de valoarea inițială) în săptămânile 28 și 40 au fost re-randomizați pentru a primi ustekinumab la fiecare 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienții care au fost re-randomizați pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor inițial când au suferit o pierdere de cel puțin 50% din ameliorarea PASI obținută în săptămâna 40.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienți. 61% dintre acești pacienți erau fie rezistenți, fie intoleranți, fie aveau o contraindicație la altă terapie sistemică.

Pacienții care au fost randomizați pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 și 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienții randomizați să primească placebo în săptămânile 0 și 4 au fost trecuți la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 și 16.

Toți pacienții au fost urmăriți până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului de studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienți cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranță la, sau au avut contraindicații pentru alte tratamente sistemice, și a comparat eficacitatea ustekinumab față de etanercept și a evaluat siguranța ustekinumab și etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienții au fost randomizați să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 și 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 și 4.

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 și 2, cu un scor PASI inițial median de la 17 la 18, o arie a suprafeței corporale inițială mediană ($ASC \geq 20$) și un Indice Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 de psoriazis) și un sfert (Studiul 2 de psoriazis) dintre subiecți au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate al bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 de psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporția de pacienți care au atins răspunsul PASI 75 față de valoarea inițială în săptămâna 12 (vezi Tabelele 4 și 5).

Tabelul 4: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) și Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)

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

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)

^b EGM = Evaluarea Globală a Medicului

Tabelul 5: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 de psoriazis (ACCEPT)

	Studiul 3 de psoriazis		
	Etanercept 24 de doze (50 mg de două ori pe săptămână)	Ustekinumab 2 doze (Săptămâna 0 și Săptămâna 4)	
		45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	347	209	347
PASI 50 răspuns N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 răspuns N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 răspuns N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
EGM liber sau minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 răspuns N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numărul de pacienți > 100 kg	96	58	103
PASI 75 răspuns N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanercept

^b p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept

În Studiul 1 de Psoriazis menținerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) (p < 0,001). La 18 luni (în

săptămâna 76), 84% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienții re-randomizați pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienții re-randomizați pentru tratamentul de întreținere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienții re-randomizați pentru a primi placebo, și care au reînceput tratamentul lor inițial cu ustekinumab după pierderea a $\geq 50\%$ din ameliorarea PASI, 85% dintre aceștia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 și săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari față de nivelul de bază în IDCIV (Indice Dermatologic al Calității Vieții) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menținută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 și 12, care au fost menținute până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice și mentale ale scorurilor SF-36 și Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate și Depresie în Spital (SADS) și Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătățite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

Artrita psoriazică (APs) (adulți)

La pacienții adulți cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate și reduce rata de progresie a leziunilor articulațiilor periferice.

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienți în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu APs activă (≥ 5 articulații inflamate și ≥ 5 articulații sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificate ale evoluției bolii (MARMB). Pacienții din aceste studii aveau un diagnostic de APs de cel puțin 6 luni. Au fost înrolați pacienți cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) și artritis mutilans (0,5%). Peste 70% și 40% dintre pacienții din ambele studii aveau entezită și respectiv dactilită la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 și 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienți au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) și Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% și respectiv 86% dintre pacienți au fost tratați anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agenți antifactor de necroză tumorală (TNF) α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienților (58%, n = 180) fuseseră tratați anterior cu unul sau mai mulți agenți anti-TNF α , iar peste 70% dintre aceștia au întrerupt tratamentul cu anti-TNF α din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranței în orice moment.

Semne și simptome

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătățiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Obiectivul final principal de evaluare a fost procentul de pacienți care au obținut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos.

Tabelul 6 Numărul de pacienți care au obținut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) și în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24

	Studiul 1 pentru artrita psoriazică			Studiul 2 pentru artrita psoriazică		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Numărul de pacienți randomizați	206	205	204	104	103	105
Răspuns ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Răspuns ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Răspuns ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	146	145	149	80	80	81
Răspuns PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Răspuns PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Răspuns combinat PASI 75 și ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Numărul de pacienți ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Răspuns ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	105	105	111	54	58	57
Răspuns PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numărul de pacienți > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Răspuns ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Numărul de pacienți cu $\geq 3\%$ ASC^d</i>	41	40	38	26	22	24
Răspuns PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Numărul de pacienți cu afectare cutanată cauzată de psoriazis $\geq 3\%$ ASC la momentul inițial

Răspunsurile ACR 20, 50 și 70 s-au îmbunătățit în continuare sau s-au menținut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 și 2 în APs) și Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% și 64% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg și respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% și 48% au obținut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg și respectiv 90 mg.

Procentul de pacienți care au obținut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Un procent mai mare de pacienți tratați cu ustekinumab și care aveau spondilită însoțită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătățire de 50 și 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă, comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienții care primeau terapie simultană cu MTX cât și la cei fără terapie simultană cu MTX și s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100. Pacienții tratați anterior cu agenți anti-TNF α și care au primit ustekinumab au obținut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienții care au primit placebo (răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozele de 45 mg și 90 mg a fost de 37% și respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; p < 0,05), iar răspunsurile s-au menținut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienții cu entezită și/sau dactilită la momentul inițial, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în săptămâna 24, s-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorului pentru entezită și o îmbunătățire numerică (fără semnificație statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor pentru entezită și dactilită s-au menținut până în Săptămânile 52 și 100.

Răspuns radiologic

Leziunile structurale la nivelul mâinilor și picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulațiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul inițial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecți din Studiul 1 și 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul inițial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdH-S (scorul mediu \pm DS a fost de $0,97 \pm 3,85$ în grupul placebo comparativ cu $0,40 \pm 2,11$ și $0,39 \pm 2,40$ în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) și respectiv 90 mg ($p < 0,001$). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 în APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX și s-a menținut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) și 100 (Studiul 1 în APs).

Funcția fizică și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate

Pacienții tratați cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătățire semnificativă a funcției fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienți care au obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI față de momentul inițial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul inițial s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menținut până în Săptămânile 52 și 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcțională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienți care a obținut o îmbunătățire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătățirile scorurilor FACIT s-au menținut până în Săptămâna 52.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor cu ustekinumab la toate subgrupele de copii și adolescenți cu vârste între 6 și 11 ani cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe și artrită idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

S-a demonstrat că ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele precum și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu psoriazis în plăci.

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 110 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (CADMUS). Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo ($n = 37$) sau doza recomandată de ustekinumab (vezi pct. 4.2; $n = 36$) sau jumătate din doza recomandată de ustekinumab ($n = 37$), prin injecție subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (dată la 12 săptămâni). În săptămâna 12, pacienții tratați cu placebo au fost trecuți pe ustekinumab.

Pacienții cu scor PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 și implicare de cel puțin 10% ASC, care s-au încadrat pentru terapie sistemică sau fototerapie au fost eligibili pentru studiu. Aproximativ 60% dintre pacienți aveau

o expunere anterioară la terapie sistemică sau fototerapie convențională. Aproximativ 11% dintre pacienți aveau expunere anterioară la medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care ating un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) în Săptămâna 12. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus PASI 75, PASI 90, modificarea față de valoarea inițială a Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) la copii și adolescenți, modificarea față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL (Inventarul privind calitatea vieții la copii și adolescenți) în săptămâna 12. În săptămâna 12, pacienții tratați cu ustekinumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a calității vieții corelate cu psoriazisul și starea de sănătate, comparativ cu placebo (Tabelul 7).

Toți pacienții au fost urmăriți pentru eficacitate timp de până la 52 săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu. În săptămâna 4, la prima vizită după momentul inițial, proporția de pacienți cu un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) și proporția care a obținut PASI 75 a indicat o delimitare între grupul tratat cu ustekinumab și grupul placebo, atingând un scor maxim în Săptămâna 12. Îmbunătățirea scorurilor PGA, PASI, IDCV și PedsQL s-a menținut până în Săptămâna 52 (Tabelul 7).

Tabelul 7 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în Săptămâna 12 și Săptămâna 52

Studiul pentru psoriazis la copii și adolescenți (CADMUS)			
	Săptămâna 12		Săptămâna 52
	Placebo	Doza recomandată de Ustekinumab	Doza recomandată de Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacienți randomizați	37	36	35
PGA			
PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA de vindecare (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Responderi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Responderi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Responderi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
IDCV			
IDCV de 0 sau 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Modificarea față de valoarea inițială Media (DS) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b IDCV: IDCV este un instrument dermatologic pentru a evalua efectul unei probleme la nivel cutanat asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate la pacienții copii și adolescenți, IDCV de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului,

^c p = 0,002

^d PedsQL: Scorul total PedsQL este un instrument general privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, dezvoltat pentru utilizare la pacienții copii și adolescenți, Pentru grupul placebo în Săptămâna 12, N = 36

^e p = 0,028

În timpul perioadei controlate cu placebo până în Săptămâna 12, eficacitatea în cadrul grupului de tratament la doza recomandată cât și în cadrul grupului tratat cu jumătate din doza recomandată a fost în general comparabilă la criteriul final de evaluare principal (69,4% și, respectiv 67,6%), deși au existat dovezi privind răspunsul corelat cu doza pentru criterii de eficacitate de nivel superior (de exemplu, PGA de vindecare (0), PASI 90). După Săptămâna 12, eficacitatea a fost, în general, superioară și mai bine susținută în grupul tratat cu doza recomandată, comparativ cu grupul tratat cu jumătate din doza recomandată, la care spre sfârșitul fiecărui interval de dozare de 12 săptămâni a fost

mai frecvent observată o pierdere modestă a eficacității. Profilurile de siguranță ale dozei recomandate și ale unei jumătăți din doza recomandată au fost comparabile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

La subiecții sănătoși, timpul mediu pentru a atinge concentrația serică maximă (t_{max}) a fost de 8,5 zile după o singură administrare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale t_{max} al ustekinumab la pacienții cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecții sănătoși.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienții cu psoriazis.

Distribuția

Volumul de distribuție median în timpul fazei terminale (V_z) după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Biotransformare

Nu se cunoaște calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminarea

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienții cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi și kg. Timpul de înjumătățire ($t_{1/2}$) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienții cu psoriazis și/sau artrită psoriazică, cu variații de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis și artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor, clearance-ul aparent (CL/F) și volumul aparent de distribuție (V/F) au fost de 0,456 l/zi și, respectiv 15,7 l, la pacienții cu psoriazis. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influențat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populațiilor a demonstrat existența unei tendințe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienții cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritatea dozei

Expunerea sistemică la ustekinumab (C_{max} și ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporțional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg și 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg și 240 mg la pacienții cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

Profilurile timpului de concentrație serică pentru ustekinumab au fost, în general, previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. Concentrațiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate inițiale din săptămâna 0 și 4, urmate de doze la fiecare 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 $\mu\text{g/ml}$ până la 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) și de la 0,47 $\mu\text{g/ml}$ până la 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg) la pacienți cu psoriazis. Nu a existat o acumulare aparentă a concentrației serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la fiecare 12 săptămâni.

Impactul greutății asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populațiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienți cu psoriazis, greutatea s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienții cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienții cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienții cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentrațiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienții cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienților cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-au fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obținute într-o analiză farmacocinetică populațională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienți cu artrită psoriazică.

Grupuri speciale de pacienți

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienții cu disfuncții renale sau hepatice.
Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienții vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienții cu psoriazis a fost în general comparabilă la populația asiatică și non-asiatică.

În analiza farmacocinetică a populațiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 12 și 17 de ani cu psoriazis tratați cu doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general comparabile cu cele ale populației adulte cu psoriazis tratată cu doza pentru adulți, în timp ce concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu psoriazis tratați cu jumătate din doza recomandată în funcție de greutatea corporală au fost în general mai mici decât cele la adulți.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 și/sau IL-23 la niveluri de 10 ng/ml nu a influențat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu relevă un risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate și toxicității asupra funcției de reproducere și de dezvoltare a embrionului și fătului, incluzând și evaluările de siguranță farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere și de dezvoltare la maimuțele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi și nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog față de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la șoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienților cu psoriazis și au avut ca rezultat concentrațiile serice maxime la maimuțe care au fost de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab datorită absenței de modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucișată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Monoclorhidrat de L-histidină monohidrat
Polisorbat 80
Zahăr
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1 ml soluție în seringă preumplută de sticlă de tip I a 1 ml, cu ac fix din oțel inoxidabil, și un înveliș al acului care conține cauciuc natural (un derivat de latex). Seringa este echipată cu un dispozitiv de siguranță pasivă. STELARA este disponibil într-o cutie cu o seringă preumplută.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Soluția din seringă preumplută cu STELARA nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluția trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau decolorări. Soluția este limpede până la slab opalescentă, incoloră până la galben pal și poate conține câteva mici particule translucide sau albe de proteină. Acest aspect nu este neobișnuit pentru soluțiile proteice. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluția este decolorată sau tulbure, sau dacă sunt prezente particule străine. Înainte de administrare, STELARA trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucțiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Stelara nu conține conservanți; prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în flacon și în seringă nu trebuie folosit. Stelara este furnizat în seringă sterilă, de unică folosință. Niciodată, nu trebuie reutilizate seringă, acul și flaconul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 ianuarie 2009

Data ultimei reautorizări: 19 septembrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Patheon Biologics LLC
4766 LaGuardia Drive
St. Louis, MO 63134
SUA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Olanda

Janssen Biologics (Irlanda)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII SAU CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se va asigura că, anterior lansării Stelara, toți profesioniștii din domeniul sănătății care vor putea prescrie/utiliza STELARA au primit materiale educaționale care vor conține următoarele:

- Pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății
- Pachetul informațional pentru pacient

Mesajele cheie și componentele incluse în pachetul educațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății sunt definite după cum urmează:

- Rezumatul caracteristicilor produsului
- Ghiduri locale pentru depistarea tuberculozei
- Riscul de infecții grave, inclusiv salmoneloza, tuberculoza și alte infecții cu micobacterii
- Riscul de reacții de hipersensibilitate, inclusiv alergia la latexul prezent în capacul acului seringii preumplute
- Riscul de afecțiuni maligne

Mesajele cheie din pachetul informativ pentru pacient sunt definite după cum urmează:

- Prospectul pentru utilizator
- Riscul de reactivare a tuberculozei latente și informații despre depistarea tuberculozei după ghidurile locale;
- Riscul de infecții grave, inclusiv salmoneloza, tuberculoza și alte infecții cu micobacterii;
- Riscul de reacții de hipersensibilitate, inclusiv alergia la latexul prezent în capacul acului seringii preumplute;
- Riscul potențial de afecțiuni maligne;
- Tehnici adecvate de auto-administrare a Stelara, inclusiv de utilizare a seringilor preumplute.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON PENTRU FLACON (45 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 45 mg soluție injectabilă
ustekinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
45 mg/0,5 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STELARA 45 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON (45 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

STELARA 45 mg soluție injectabilă
ustekinumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

45 mg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON PENTRU FLACON (90 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 90 mg soluție injectabilă
ustekinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un flacon conține ustekinumab 90 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
90 mg/1 ml
1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTULIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STELARA 90 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON (90 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

STELARA 90 mg soluție injectabilă
ustekinumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

90 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
ustekinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile. Containerul acestui medicament conține cauciuc latex. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
45 mg/0,5 ml
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STELARA 45 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

STELARA 45 mg injectabilă
ustekinumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

45 mg/0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
ustekinumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: zahăr, L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile. Containerul acestui medicament conține cauciuc latex. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă în seringă preumplută
90 mg/1 ml
1 seringă preumplută

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A nu se agita.
Administrare subcutanată
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/08/494/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

STELARA 90 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

STELARA 90 mg injectabilă
ustekinumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ

90 mg/1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

STELARA 45 mg soluție injectabilă ustekinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparținătorul care va administra Stelara unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara
3. Cum să utilizați Stelara
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stelara
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează

Ce este Stelara

Stelara conține substanța activă "ustekinumab", un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă specific de anumite proteine din organism.

Stelara aparține unui grup de medicamente numite "imunosupresoare". Aceste medicamente acționează prin slăbirea parțială a activității sistemului imunitar.

Pentru ce se utilizează Stelara

Stelara este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Psoriazis în plăci - la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de 12 ani și peste
- Artrita psoriazică - la adulți

Psoriazisul în plăci

"Psoriazisul în plăci" este o afecțiune a pielii care produce inflamație ce afectează pielea și unghiile. Stelara va diminua inflamația și alte semne ale bolii.

Stelara este utilizată la adulți cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Stelara este utilizată la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la sever care nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă veți primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveți un răspuns suficient la aceste medicamente, veți primi Stelara pentru:

- Reducerea semnelor și simptomelor afecțiunii dumneavoastră
- Îmbunătățirea funcției fizice
- Încetinirea leziunilor articulare

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara

Nu utilizați Stelara:

- **Dacă sunteți alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **Dacă aveți o infecție activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteți sigur că oricare din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Stelara.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Stelara. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteți înainte de fiecare tratament. Asigurați-vă că ați spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiți înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina și va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Stelara. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să primiți medicamente pentru tratamentul acesteia.

Atenție la reacțiile adverse grave

Stelara poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. Trebuie să fiți atent la anumite semne de boală în timp ce utilizați Stelara. Vezi “Reacții adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacții adverse.

Înainte de a utiliza Stelara spuneți medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică** la Stelara. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- **Dacă ați avut orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Stelara slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate crește riscul de cancer.
- Dacă aveți sau ați avut o infecție recentă
- **Dacă aveți orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
- **Dacă utilizați orice alt tratament pentru psoriazis și/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Stelara nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate crește riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
- **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecții pentru tratamentul alergiilor** – nu se știe dacă Stelara poate afecta acest tratament.
- **Dacă aveți 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceți infecții.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Stelara.

Copii și adolescenți

Stelara nu este recomandat pentru utilizare la copii (sub vârsta de 12 ani) deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente, vaccinuri și Stelara

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente.

- Dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizați Stelara.

Sarcina și alăptarea

- Este de preferat să evitați utilizarea Stelara în timpul sarcinii. Efectele Stelara la femeile gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, se recomandă să evitați o sarcină și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Stelara și cel puțin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Stelara. Nu le faceți pe ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stelara nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Stelara

Stelara este conceput pentru utilizare sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecțiile și următoarele programări pentru control.

Ce cantitate de Stelara trebuie administrată

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Stelara pe care trebuie să o utilizați și pentru cât timp.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

- Doza inițială recomandată este de 45 mg Stelara. Pacienții care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
- După doza inițială, veți primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu și apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza inițială.

Copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste

- Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Stelara ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
- Dacă aveți o greutate sub 60 kg, doza recomandată este de 0,75 mg de Stelara per kg de greutate corporală.
- Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Stelara.
- Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Stelara.
- După doza inițială, veți lua doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

Cum se administrează Stelara

- Stelara se administrează prin injecție sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Stelara poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
- Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă puteți să vă injectați singur Stelara. În această situație, veți fi instruit cum să vă injectați singur Stelara.
- Pentru informații privind modul în care se injectează Stelara, vedeți „Instrucțiuni de administrare” de la sfârșitul acestui prospect.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administrați singur injecția.

Dacă utilizați mai mult Stelara decât trebuie

Dacă ați utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Stelara, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveți întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Stelara

Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Stelara

Nu este periculos să încetați să utilizați Stelara. Cu toate acestea, dacă încetați să utilizați Stelara, psoriazisul s-ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Unii pacienți pot avea reacții adverse grave care pot necesita tratament medical de urgență.

Reacții alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgență, spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Reacții alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează Stelara (pot afecta 1 pacient din 1000). Semnele includ:
 - dificultăți de respirație și înghițire
 - tensiune arterială scăzută care poate produce amețelă sau ușoară confuzie
 - umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului.
- Semnele frecvente ale unei reacții alergice includ erupția trecătoare pe piele și urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

Dacă aveți o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizați Stelara.

Infecții – acestea pot necesita tratament de urgență, spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Infecțiile nasului și gâtului și răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
- Infecțiile țesutului subcutanat ("celulită") sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
- Herpes zoster (un tip de erupție cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)

Stelara vă poate face mai puțin capabil să luptați împotriva infecțiilor și unele infecții pot deveni grave.

Trebuie să fiți atent la semnele de infecție în timp ce utilizați Stelara. Acestea includ:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne
- senzația de oboseală sau dificultăți de respirație; tuse care nu trece
- căldură, înroșire și durere a pielii sau erupție cutanată dureroasă cu vezicule
- senzație de arsură la contactul cu apa
- diaree

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn de infecție care nu dispăre sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizați Stelara până când infecția nu dispăre. Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveți tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

Descuamarea pielii – accentuarea roșeții și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecțiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- Diaree
- Greață
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețeală
- Dureri de cap
- Mâncărimi ("prurit")
- Durere de spate, musculară sau articulară
- Dureri în gât
- Dureri de dinți
- Înroșire și durere la locul administrării injecției

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Depresie
- Nas înfundat sau blocat
- Sângerare, învinețire, indurație, tumefiere și senzație de mâncărime a pielii, în zona de injecție
- Căderea pleoapei și lăsarea mușchilor pe o parte a feței ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
- Modificare a psoriazisului cu roșeață și apariția unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoțite de febră (psoriazis pustular)
- Descuamare a pielii (exfolierea pielii)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Roșeața și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stelara

- A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

- A nu se agita flacoanele de Stelara. Agitarea energetică prelungită poate deteriora medicamentul.

A nu se utiliza acest medicament:

- După data de expirare care este înscrisă pe etichetă și pe cutie după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi din luna respectivă.
- Dacă lichidul este decolorat, turbure sau dacă vedeți alte particule străine care plutesc în soluție (vezi pct. 6 "Cum arată Stelara și conținutul ambalajului").
- Dacă știi sau crezi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental)
- Dacă produsul a fost agitat energetic
- Dacă sigiliul este rupt.

Stelara este de unică folosință. Orice cantitate de produs neutilizat rămasă în flacon și seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stelara

- Substanța activă este ustekinumab. Un flacon conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80, zahăr și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Stelara și conținutul ambalajului

Stelara este o soluție injectabilă limpede până la slab opalescentă (cu o strălucire perlată), incoloră până la galben pal. Soluția poate conține câteva mici particule de proteină, translucide sau albe. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conține o singură doză, un flacon din sticlă a 2 ml. Un flacon conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml de soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeve 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiale Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni pentru administrare

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecție. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur Stelara. Dacă se întâmplă acest lucru, veți fi instruit cum să vă autoinjectați Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări referitoare la autoinjectare.

- Nu amestecați Stelara cu alte lichide pentru injectare.
- Nu agitați flacoanele de Stelara. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiți medicamentul dacă a fost agitat puternic.

1. Verificați numărul de flacoane și pregătiți materialele:

Scoateți flaconul(flacoanele) din frigider. Lăsați flaconul să stea timp de o jumătate de oră la temperatura camerei. Aceasta va permite lichidului să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injectare (temperatura camerei).

Verificați flaconul(flacoanele) pentru a fi sigur că

- numărul flacoanelor și concentrația sunt corecte
 - Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg sau mai mică, veți lua un flacon de 45 mg de Stelara
 - Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veți lua două flacoane de 45 mg de Stelara și trebuie să vă administrați două injecții. Alegeți două locuri diferite pentru aceste injecții (de exemplu, o injecție în coapsa dreaptă și cealaltă injecție în coapsa stângă), și administrați injecțiile una imediat după cealaltă. Utilizați un ac nou și o seringă nouă pentru fiecare injecție.
- este prescris medicamentul care trebuie
- data expirării nu este depășită
- flaconul nu este deteriorat și sigiliul nu este rupt
- soluția din flacon este limpede până la slab opalescentă (având o tentă perlată) și incoloră până la galben pal
- soluția nu este decolorată sau tulbure și nu conține particule străine
- soluția nu este congelată

Copiii cu o greutate sub 60 kg au nevoie de o doză mai mică de 45 mg. asigurați-vă că știți care este cantitatea (volumul) corectă ce trebuie scoasă din flacon și tipul de seringă de care aveți nevoie pentru administrare. Dacă nu știți care este cantitatea sau tipul de seringă necesară, adresați-vă personalului medical pentru instrucțiuni suplimentare.

Pregătiți tot ceea ce aveți nevoie și așezați-le pe o suprafață curată. Acestea includ o seringă, ac, tampoane antiseptice, un tampon de vată sau tifon și un container pentru obiecte ascuțite (vezi Figura 1).

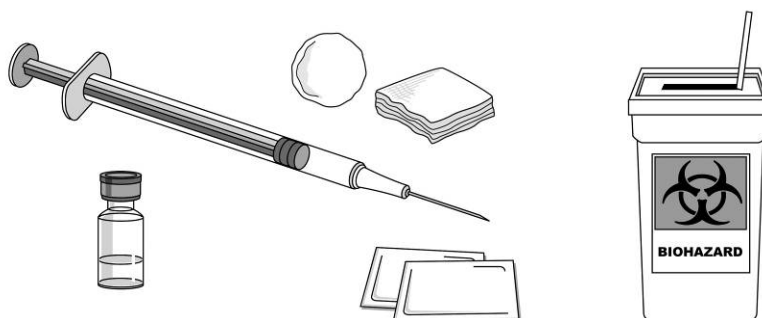
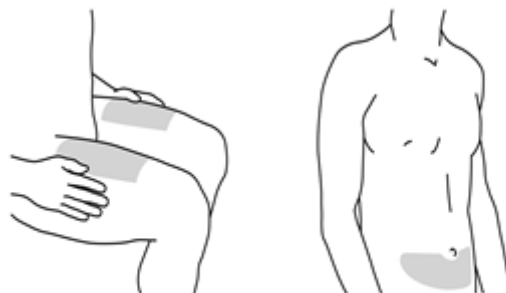


Figura 1

2. Alegeți și pregătiți locul injectării:

Alegeți locul injectării (vezi Figura 2)

- Șelara este administrat prin injectare sub piele (subcutanat).
- Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).
- Dacă e posibil, nu folosiți zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis.
- Dacă cineva vă asistă la administrarea injecției, atunci el sau ea va alege partea superioară a brațelor ca loc de injectare



***Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare**

Figura 2

Pregătiți locul de injectare

- Spălați-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă și săpun
- Ștergeți pielea de la locul injecției cu un tampon antiseptic
- Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției

3. Pregătiți doza:

- Îndepărtați capacul de pe dopul flaconului (vezi Figura 3)



Figura 3

- Nu scoateți dopul
- Curățați dopul cu un tampon antiseptic
- Puneți flaconul pe o suprafață netedă
- Luați seringă și scoateți capacul acului
- Nu atingeți acul sau nu lăsați nimic să atingă acul
- Împingeți acul prin dopul de cauciuc
- Întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos
- Trageți de pistonul seringii pentru a umple seringă cu cantitatea de lichid prescrisă de medicul dumneavoastră
- Este important ca acul să fie întotdeauna plasat în lichid. Acest lucru împiedică formarea bulelor de aer în seringă (vezi Figura 4)

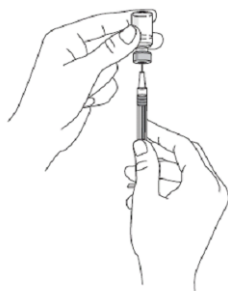


Figura 4

- Scoateți acul din flacon.
- Țineți seringă cu acul în sus pentru a vedea dacă există bule de aer în interior.
- Dacă sunt bule de aer în interior, loviți ușor partea laterală a seringii până când bulele de aer se strâng în partea superioară a seringii (vezi Figura 5)

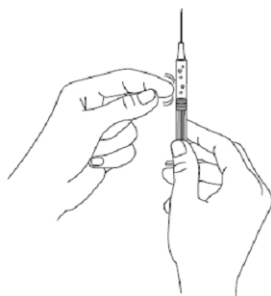


Figura 5

- Apoi apăsați pistonul până ce tot aerul (dar nu și lichidul) a fost eliminat.
- Nu lăsați seringă jos sau aveți grijă ca nimic să nu atingă acul.

4. Injecțați doza:

- Strângeți ușor pielea curățată între degetul mare și degetul arătător. Nu strângeți cu putere.
- Împingeți acul în pielea strânsă.
- Împingeți pistonul seringii cu degetul mare cât de mult puteți pentru a injecta tot lichidul. Împingeți ușor și uniform, ținând pielea ușor strânsă.
- Când pistonul seringii nu mai poate fi împins, scoateți acul și eliberați pielea.

5. După injecție:

- Apăsați un tampon antiseptic pe locul injecției timp de câteva secunde după injecție
- La locul de injecție pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal
- Puteți apăsa locul de injecție cu un tampon de vată sau tifon și să-l mențineți timp de 10 secunde
- Nu frecăți pielea la locul de injecție. Puteți acoperi locul injecției cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

6. Îndepărtare:

- Seringile și acele folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înțepare. Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și pentru siguranța și sănătatea celorlalți, nu re-utilizați niciodată acele și seringile. Îndepărtați containerul în concordanță cu reglementările locale.
- Flacoanele goale, tampoanele antiseptice și alte materiale pot fi îndepărtate odată cu gunoiul menajer.

Prospect: Informații pentru utilizator

STELARA 90 mg soluție injectabilă ustekinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparținătorul care va administra Stelara unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara
3. Cum să utilizați Stelara
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stelara
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează

Ce este Stelara

Stelara conține substanța activă "ustekinumab", un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă specific de anumite proteine din organism.

Stelara aparține unui grup de medicamente numite "imunosupresoare". Aceste medicamente acționează prin slăbirea parțială a activității sistemului imunitar.

Pentru ce se utilizează Stelara

Stelara este utilizată la adulți pentru tratamentul următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste
- Artrita psoriazică - la adulți

Psoriazisul în plăci

"Psoriazisul în plăci" este o afecțiune a pielii care produce inflamație ce afectează pielea și unghiile. Stelara va diminua inflamația și alte semne ale bolii.

Stelara este utilizată la adulți cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Stelara este utilizată la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe care nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă veți primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveți un răspuns suficient la aceste medicamente, veți primi Stelara pentru:

- Reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți
- Îmbunătățirea funcției fizice
- Încetinirea leziunilor articulare

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara

Nu utilizați Stelara:

- **Dacă sunteți alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **Dacă aveți o infecție activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteți sigur că oricare din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Stelara.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Stelara. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteți înainte de fiecare tratament. Asigurați-vă că ați spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiți înainte fiecărui tratament. De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina și va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Stelara. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să primiți medicamente pentru tratamentul acesteia.

Atenție la reacțiile adverse grave

Stelara poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. Trebuie să fiți atent la anumite semne de boală în timp ce utilizați Stelara. Vezi “Reacții adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacții adverse.

Înainte de a utiliza Stelara spuneți medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică** la Stelara. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- **Dacă ați avut orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Stelara slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate crește riscul de cancer.
- Dacă aveți sau ați avut o infecție recentă
- **Dacă aveți orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
- **Dacă utilizați orice alt tratament pentru psoriazis și/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Stelara nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate crește riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
- **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecții pentru tratamentul alergiilor** – nu se știe dacă Stelara poate afecta acest tratament.
- **Dacă aveți 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceți infecții.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Stelara.

Copii și adolescenți

Stelara nu este recomandat pentru utilizare la copii (sub vârsta de 12 ani) deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente, vaccinuri și Stelara

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente.
- Dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizați Stelara.

Sarcina și alăptarea

- Este de preferat să evitați utilizarea Stelara în timpul sarcinii. Efectele Stelara la femeile gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, se recomandă să evitați o sarcină și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Stelara și cel puțin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Stelara. Nu le faceți pe ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stelara nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Stelara

Stelara este conceput pentru utilizare sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecțiile și următoarele programări pentru control.

Ce cantitate de Stelara trebuie administrată

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Stelara pe care trebuie să o utilizați și pentru cât timp.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

- Doza inițială recomandată este de 45 mg Stelara. Pacienții care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
- După doza inițială, veți primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu și apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza inițială.

Copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste

- Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Stelara ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
- Dacă aveți o greutate sub 60 kg, doza recomandată este de 0,75 mg de Stelara per kg de greutate corporală.
- Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Stelara.
- Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Stelara.
- După doza inițială, veți lua doza următoare după 4 săptămâni iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

Cum se administrează Stelara Stelara se administrează prin injecție sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Stelara poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.

- Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă puteți să vă injectați singur Stelara. În această situație, veți fi instruit cum să vă injectați singur Stelara.
- Pentru informații privind modul în care se injectează Stelara, vedeți „Instrucțiuni de administrare” de la sfârșitul acestui prospect.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administrați singur injecția.

Dacă utilizați mai mult Stelara decât trebuie

Dacă ați utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Stelara, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveți întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Stelara

Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Stelara

Nu este periculos să încetați să utilizați Stelara. Cu toate acestea, dacă încetați să utilizați Stelara, psoriazisul s-ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Unii pacienți pot avea reacții adverse grave care pot necesita tratament medical de urgență.

Reacții alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgență, spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Reacții alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează Stelara (pot afecta 1 pacient din 1000). Semnele includ:
 - dificultăți de respirație și înghițire
 - tensiune arterială scăzută care poate produce amețelă sau ușoară confuzie
 - umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului.
- Semnele frecvente ale unei reacții alergice includ erupția trecătoare pe piele și urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

Dacă aveți o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizați Stelara.

Infecții – acestea pot necesita tratament de urgență, spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Infecțiile nasului și gâtului și răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10).
- Infecțiile țesutului subcutanat ("celulită") sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100).
- Herpes zoster (un tip de erupție cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Stelara vă poate face mai puțin capabil să luptați împotriva infecțiilor și unele infecții pot deveni grave.

Trebuie să fiți atent la semnele de infecție în timp ce utilizați Stelara. Acestea includ:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne
- senzația de oboseală sau dificultăți de respirație; tuse care nu trece
- căldură, înroșire și durere a pielii sau erupție cutanată dureroasă cu vezicule
- senzație de arsură la contactul cu apa
- diaree

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn de infecție care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizați Stelara până când infecția nu dispare. Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveți tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

Descuamarea pielii – accentuarea roșeții și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecțiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- Diaree
- Greață
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețeală
- Dureri de cap
- Mâncărimi ("prurit")
- Durere de spate, musculară sau articulară
- Dureri în gât
- Dureri de dinți
- Înroșire și durere la locul administrării injecției

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Depresie
- Nas înfundat sau blocate
- Sângerare, învinețire, indurație, tumefiere și senzație de mâncărime a pielii, în zona de injecție
- Căderea pleoapei și lăsarea mușchilor pe o parte a feței ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
- O modificare a psoriazisului cu roșeață și apariția unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoțite de febră (psoriazis pustular).
- Descuamare a pielii (exfolierea pielii)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Roșeața și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Aceasta pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stelara

- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se agita flacoanele de Stelara. Agitarea energetică prelungită poate deteriora medicamentul.

A nu se utiliza acest medicament:

- După data de expirare care este înscrisă pe etichetă și pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi din luna respectivă.
- Dacă lichidul este decolorat, turbure sau dacă vedeți alte particule străine care plutesc în soluție (vezi pct. 6 ”Cum arată Stelara și conținutul ambalajului”).
- Dacă știi sau crezi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental)
- Dacă produsul a fost agitat energetic
- Dacă sigiliul este rupt.

Stelara este de unică folosință. Orice cantitate de produs neutilizat rămasă în flacon și seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stelara

- Substanța activă este ustekinumab. Un flacon conține ustekinumab 90 mg în 1 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbit 80, zahăr și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Stelara și conținutul ambalajului

Stelara este o soluție injectabilă limpede până la slab opalescentă (cu o strălucire perlată), incoloră până la galben pal. Soluția poate conține câteva mici particule de proteină, translucide sau albe. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conține o singură doză, un flacon din sticlă a 2 ml. Un flacon conține ustekinumab 90 mg în 1 ml de soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiale Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni pentru administrare

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecție. Cu toate acestea, dumneavoastră, împreună cu medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur Stelara. Dacă se întâmplă acest lucru, veți fi instruit cum să vă autoinjectați Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări referitoare la autoinjectare.

- Nu amestecați Stelara cu alte lichide pentru injecție.
- Nu agitați flacoanele de Stelara. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiți medicamentul dacă a fost agitat puternic.

1. Verificați numărul de flacoane și pregătiți materialele:

Scoateți flaconul(flacoanele) din frigider. Lăsați flaconul să stea timp de o jumătate de oră la temperatura camerei. Aceasta va permite lichidului să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injecție (temperatura camerei).

Verificați flaconul(flacoanele) pentru a fi sigur că

- numărul flacoanelor și concentrația sunt corecte
 - Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veți lua un flacon de 90 mg de Stelara
- este prescris medicamentul care trebuie
- data expirării nu este depășită
- flaconul nu este deteriorat și sigiliul nu este rupt
- soluția din flacon este limpede până la slab opalescentă (având o tentă perlată) și incoloră până la galben pal
- soluția nu este decolorată, sau tulbure și nu conține particule străine
- soluția nu este congelată

Pregătiți tot ceea ce aveți nevoie și așezați-le pe o suprafață curată. Acestea includ o seringă, ac, tampoane antiseptice, un tampon de vată sau tifon și un container pentru obiecte ascuțite (vezi Figura 1).

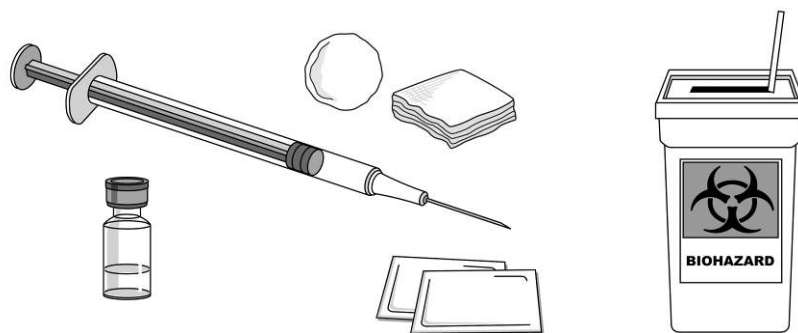
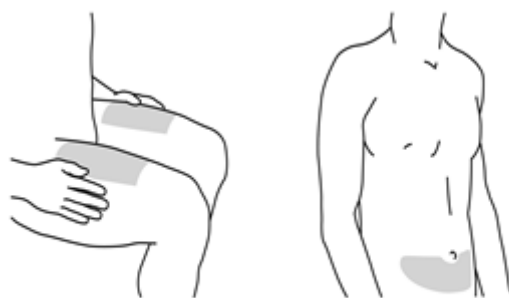


Figura 1

2. Alegeți și pregătiți locul injectării:

Alegeți locul injectării (vezi Figura 2)

- Stelara este administrat prin injecție sub piele (subcutanat).
- Locurile propice pentru injecție sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).
- Dacă e posibil, nu folosiți zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis.
- Dacă cineva vă asistă la administrarea injecției, atunci el sau ea va alege partea superioară a brațelor ca loc de injecție.



***Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare**

Figura 2

Pregătiți locul de injectare

- Spălați-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă și săpun
- Ștergeți pielea de la locul injecției cu un tampon antiseptic.
- Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.

3. Pregătiți doza:

- Îndepărtați capacul de pe dopul flaconului (vezi Figura 3)

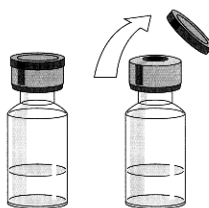


Figura 3

- Nu scoateți dopul.
- Curățați dopul cu un tampon antiseptic.
- Puneți flaconul pe o suprafață netedă.
- Luați seringă și scoateți capacul acului
- Nu atingeți acul sau nu lăsați nimic să atingă acul.
- Împingeți acul prin dopul de cauciuc.
- Întoarceți flaconul și seringă cu partea superioară în jos.
- Trageți de pistonul seringii pentru a umple seringă cu cantitatea de lichid prescrisă de medicul dumneavoastră
- Este important ca acul să fie întotdeauna plasat în lichid. Acest lucru împiedică formarea bulelor de aer în seringă (vezi Figura 4).

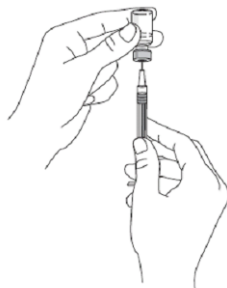


Figura 4

- Scoateți acul din flacon.

- Țineți seringă cu acul în sus pentru a vedea dacă există bule de aer în interior.
- Dacă sunt bule de aer în interior, loviți ușor partea laterală a seringii până când bulele de aer se strâng în partea superioară a seringii (vezi Figura 5)

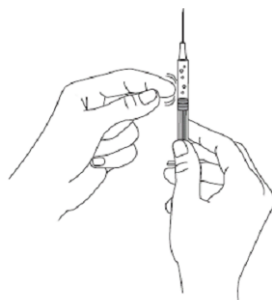


Figura 5

- Apoi apăsați pistonul până ce tot aerul (dar nu și lichidul) a fost eliminat.
- Nu lăsați seringă jos sau aveți grijă ca nimic să nu atingă acul.

4. Injecția doza:

- Strângeți ușor pielea curățată între degetul mare și degetul arătător. Nu strângeți cu putere.
- Împingeți acul în pielea strânsă.
- Împingeți pistonul seringii cu degetul mare cât de mult puteți pentru a injecta tot lichidul. Împingeți ușor și uniform, ținând pielea ușor strânsă.
- Când pistonul seringii nu mai poate fi împins, scoateți acul și eliberați pielea.

5. După injecție:

- Apăsați un tampon antiseptic pe locul injecției timp de câteva secunde după injecție
- La locul de injecție pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal
- Puteți apăsa locul de injecție cu un tampon de vată sau tifon și să-l mențineți timp de 10 secunde
- Nu frecați pielea la locul de injecție. Puteți acoperi locul injecției cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

6. Îndepărtare:

- Seringile și acele folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înțepare. Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și pentru siguranța și sănătatea celorlalți, nu re-utilizați niciodată acele sau seringile. Îndepărtați containerul în concordanță cu reglementările locale.
- Flacoanele goale, tampoanele antiseptice și alte materiale pot fi îndepărtate odată cu gunoiul menajer.

Prospect: Informații pentru utilizator

STELARA 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ustekinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparținătorul care va administra Stelara unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara
3. Cum să utilizați Stelara
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stelara
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează

Ce este Stelara

Stelara conține substanța activă "ustekinumab", un anticorp monoclonal. Anticorpul monoclonal este o proteină care recunoaște și se leagă specific de anumite proteine din organism.

Stelara aparține unui grup de medicamente numite "imunosupresoare". Aceste medicamente acționează prin slăbirea parțială a activității sistemului imunitar.

Pentru ce se utilizează Stelara

Stelara este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste
- Artrita psoriazică - la adulți

Psoriazisul în plăci

"Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care produce inflamație ce afectează pielea și unghiile. Stelara va diminua inflamația și alte semne ale bolii.

Stelara este utilizată la adulți cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Stelara este utilizată la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe care nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă veți primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveți un răspuns suficient la aceste medicamente, veți primi Stelara pentru:

- Reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți
- Îmbunătățirea funcției fizice
- Încetinirea leziunilor articulare

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara

Nu utilizați Stelara:

- **Dacă sunteți alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **Dacă aveți o infecție activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteți sigur că oricare din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Stelara.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Stelara. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteți înainte de fiecare tratament. Asigurați-vă că ați spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiți înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina și va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Stelara. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să primiți medicamente pentru tratamentul acesteia.

Atenție la reacțiile adverse grave

Stelara poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. Trebuie să fiți atent la anumite semne de boală în timp ce utilizați Stelara. Vezi "Reacții adverse grave" de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacții adverse.

Înainte de a utiliza Stelara spuneți medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică** la Stelara. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- **Dacă ați avut orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Stelara slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate crește riscul de cancer.
- Dacă aveți sau ați avut o infecție recentă
- **Dacă aveți orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex sau la injecția cu Stelara** - containerul acestui medicament conține cauciuc latex, care poate provoca reacții alergice severe la persoanele sensibile la latex. Vezi "Atenție la reacții adverse severe" de la pct. 4 pentru semnele unei reacții alergice.
- **Dacă utilizați orice alt tratament pentru psoriazis și/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Stelara nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate crește riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
- **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecții pentru tratamentul alergiilor** – nu se știe dacă Stelara poate afecta acest tratament.
- **Dacă aveți 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceți infecții.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Stelara.

Copii și adolescenți

Stelara nu este recomandat pentru utilizare la copii (sub vârsta de 12 ani) deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente, vaccinuri și Stelara

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente.
- Dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizați Stelara.

Sarcina și alăptarea

- Este de preferat să evitați utilizarea Stelara în timpul sarcinii. Efectele Stelara la femeile gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, se recomandă să evitați o sarcină și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Stelara și cel puțin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Stelara. Nu le faceți pe ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Stelara nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Stelara

Stelara este conceput pentru utilizare sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecțiile și următoarele programări pentru control.

Ce cantitate de Stelara trebuie administrată

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Stelara pe care trebuie să o utilizați și pentru cât timp.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

- Doza inițială recomandată este de 45 mg Stelara. Pacienții care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
- După doza inițială, veți primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu și apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza inițială.

Copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste

- Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Stelara ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
- Dacă aveți o greutate sub 60 kg, doza recomandată este de 0,75 mg de Stelara per kg de greutate corporală.
- Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Stelara.
- Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Stelara.
- După doza inițială, veți lua doza următoare după 4 săptămâni iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

Cum se administrează Stelara

- Stelara se administrează prin injecție sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Stelara poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
- Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă puteți să vă injectați singur Stelara. În această situație, veți fi instruit cum să vă injectați singur Stelara.

- Pentru informații privind modul în care se injectează Stelara, vedeți „Instrucțiuni de administrare” de la sfârșitul acestui prospect.
Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administrați singur injecția.

Dacă utilizați mai mult Stelara decât trebuie

Dacă ați utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Stelara, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveți întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Stelara

Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Stelara

Nu este periculos să încetați să utilizați Stelara. Cu toate acestea, dacă încetați să utilizați Stelara, psoriazisul s-ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Unii pacienți pot avea reacții adverse grave care pot necesita tratament medical de urgență.

Reacții alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgență, spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Reacții alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează Stelara (pot afecta 1 pacient din 1000). Semnele includ:
 - dificultăți de respirație și înghițire
 - tensiune arterială scăzută care poate produce amețelă sau ușoară confuzie
 - umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului.
- Semnele frecvente ale unei reacții alergice includ erupția trecătoare pe piele și urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

Dacă aveți o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizați Stelara.

Infecții – acestea pot necesita tratament de urgență, spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

- Infecțiile nasului și gâtului și răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10).
- Infecțiile țesutului subcutanat ("celulită") sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100).
- Herpes zoster (un tip de erupție cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Stelara vă poate face mai puțin capabil să luptați împotriva infecțiilor și unele infecții pot deveni grave.

Trebuie să fiți atent la semnele de infecție în timp ce utilizați Stelara. Acestea includ:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne
- senzația de oboseală sau dificultăți de respirație; tuse care nu trece

- căldură, înroșire și durere a pielii sau erupție cutanată dureroasă cu vezicule
- senzație de arsură la contactul cu apa
- diaree

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn de infecție care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizați Stelara până când infecția nu dispare. Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveți tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

Descuamarea pielii – accentuarea roșeții și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecțiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- Diaree
- Greață
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețeală
- Dureri de cap
- Mâncărimi ("prurit")
- Durere de spate, musculară sau articulară
- Dureri în gât
- Dureri de dinți
- Înroșire și durere la locul administrării injecției

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Depresie
- Nas înfundat sau blocat
- Sângerare, învinețire, indurație, tumefiere și senzație de mâncărime a pielii în zona de injecție
- Căderea pleoapei și lăsarea mușchilor pe o parte a feței ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
- O modificare a psoriazisului cu roșeață și apariția unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoțite de febră (psoriazis pustular).
- Descuamare a pielii (exfolierea pielii)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Roșeața și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stelara

- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.
- A nu se agita seringile preumplute de Stelara. Agitarea energetică prelungită poate deteriora medicamentul.

A nu se utiliza acest medicament

- După data de expirare care este înscrisă pe etichetă și pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi din luna respectivă.
- Dacă lichidul este decolorat, tulbure sau dacă vedeți alte particule străine care plutesc în soluție (vezi pct. 6 ”Cum arată Stelara și conținutul ambalajului”).
- Dacă știi sau crezi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
- Dacă produsul a fost agitat energetic.

Stelara este de unică folosință. Orice cantitate de produs neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stelara

- Substanța activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80, zahăr și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Stelara și conținutul ambalajului

Stelara este o soluție injectabilă limpede până la slab opalescentă (cu o strălucire perlată), incoloră până la galben pal. Soluția poate conține câteva mici particule de proteină, translucide sau albe. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conține o singură doză, o seringă preumplută din sticlă a 1 ml. O seringă preumplută conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml de soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićevo 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσία
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni pentru administrare

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecție. Cu toate acestea, dumneavoastră, împreună cu medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur STELARA. Dacă se întâmplă acest lucru, veți fi instruit cum să vă autoinjectați Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări referitoare la autoinjectare.

- Nu amestecați Stelara cu alte lichide pentru injecție.
- Nu agitați seringile preumplute de Stelara. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiți medicamentul dacă a fost agitat puternic.

Figura 1 ilustrează cum arată seringă preumplută.

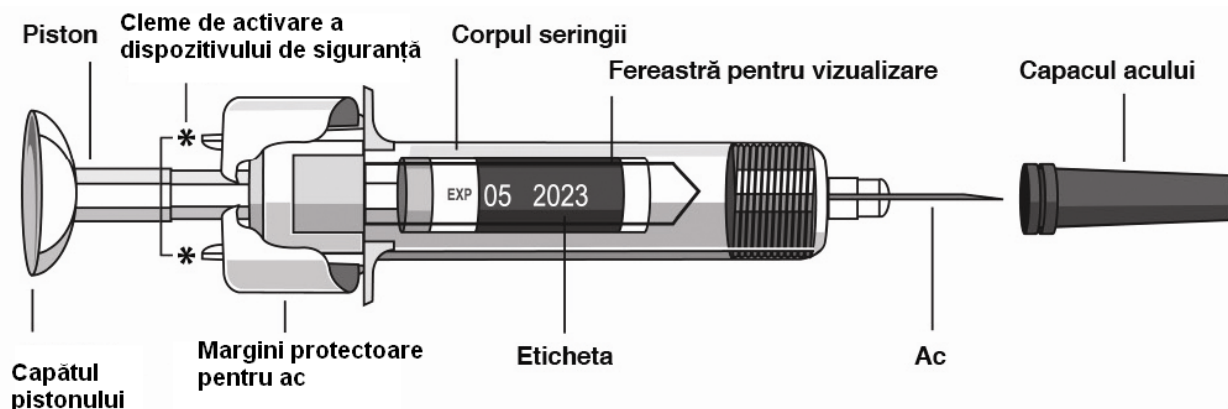


Figura 1

1. Verificați numărul de seringi preumplute și pregătiți materialele necesare:

Pregătirea seringii preumplute pentru utilizare

- Scoateți seringă preumplută din frigider. Lăsați seringă preumplută în afara cutiei aproximativ o jumătate de oră. Aceasta va permite soluției să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injecție (temperatura camerei). Nu îndepărtați capacul de protecție a acului în timp ce seringă ajunge la temperatura camerei
- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia și cu acul protejat de capac orientat în sus
- Nu țineți seringă de capul pistonului, de piston, de marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului sau de capacul de protecție a acului
- Nu împingeți pistonul înapoi în niciun moment
- Nu îndepărtați capacul de protecție a acului până când nu sunteți instruit să faceți aceasta
- Nu atingeți clemele de activare a dispozitivului de siguranță a acului (după cum este indicat de asterisc * în Figura 1) pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu dispozitivul de siguranță a acului

Verificați seringă preumplută pentru a fi siguri că

- numărul seringilor preumplute și concentrația sunt corecte
 - Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg veți lua o seringă preumplută de 45 mg de Stelara
 - Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg veți lua două seringi preumplute de 45 mg de Stelara și va fi nevoie să vă administrați două injecții. Pentru aceste două injecții alegeți două locuri diferite (de exemplu o injecție în coapsa dreaptă și cealaltă injecție în coapsa stângă) și faceți injecțiile imediat una după alta.
- este medicamentul recomandat
- data expirării nu este depășită
- seringă preumplută nu este deteriorată
- soluția din seringă preumplută este clară până la slab opalescentă (având irizații perlate) și incoloră până la galben pal

- soluția din seringă preumplută nu prezintă modificări de culoare sau este tulbure și nu conține particule străine
- soluția din seringă preumplută nu este înghețată.

Adunați toate lucrurile de care aveți nevoie și puneți-le pe o suprafață curată. Sunt cuprinse aici șervețele dezinfectante, un tampon de vată sau tifon și un container pentru obiecte ascuțite.

2. Alegeți și pregătiți locul injectării:

Alegeți locul injectării (vezi Figura 2)

- Stelara este administrat prin injectare sub piele (subcutanat).
- Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).
- Dacă e posibil, nu folosiți zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis.
- Dacă cineva vă asistă la administrarea injecției, atunci el sau ea va alege partea superioară a brațelor ca loc de injectare.



***Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare**

Figura 2

Pregătiți locul de injectare

- Spălați-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă și săpun
- Ștergeți pielea de la locul injecției cu un tampon antiseptic.
- Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.

3. Îndepărtați capacul de protecție al acului (vezi Figura 3):

- Capacul de protecție **nu** trebuie îndepărtat până când nu sunteți pregătit să injectați doza
- Luați seringă preumplută, țineți corpul seringii cu o mână
- Trageți capacul de protecție al acului menținând direcția și aruncați-l. Nu atingeți pistonul seringii în timpul manevrării

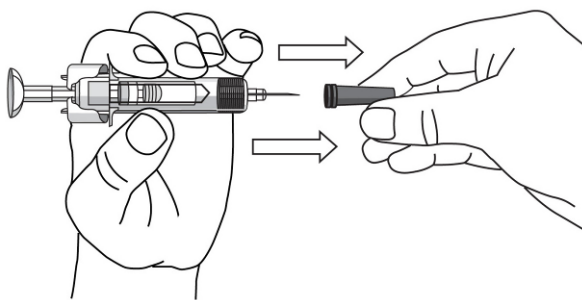


Figura 3

- Puteți remarca o bulă de aer în interiorul seringii preumplute sau o picătură de lichid la capătul acului. Acestea sunt normale și nu trebuie îndepărtate
- Nu atingeți acul și nici nu permiteți ca acesta să atingă orice suprafață

- Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecție a acului. Dacă acest lucru se întâmplă, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul
- Injectați doza imediat după îndepărtarea capacului de protecție a acului.

4. Injectați doza:

- Țineți seringă preumplută cu o mână, între degetele mijlociu și arătător și plasați degetul mare pe capul pistonului și utilizați cealaltă mână pentru a strânge ușor pielea între degetul mare și arătător. Nu strângeți tare
- Nu mișcați pistonul înapoi în niciun moment
- Cu o mișcare unică și rapidă, introduceți acul în piele, atât cât se poate introduce (vezi Figura 4)

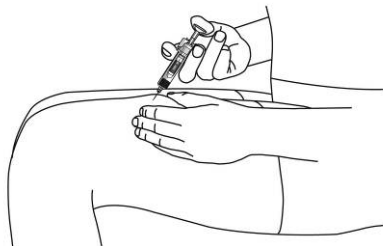


Figura 4

- Injectați medicamentul prin apăsarea pistonului până când capul pistonului este plasat complet între marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului (vezi Figura 5)



Figura 5

- Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuați să exercitați o presiune pe capul pistonului, scoateți acul și eliberați pielea (vezi Figura 6)

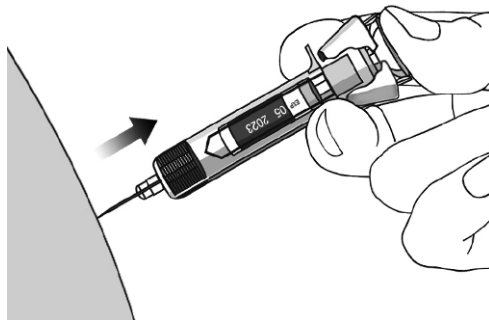


Figura 6

- Ridicați încet degetul mare de pe capul pistonului pentru a permite seringii golite să se miște până când întreg acul este acoperit de dispozitivul de protecție a acului, după cum este arătat în Figura 7:

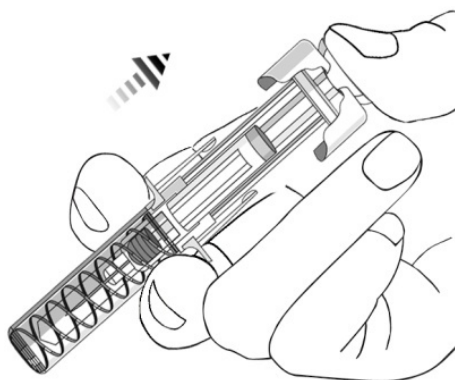


Figura 7

5. După injectare:

- Apăsați un tampon antiseptic pe locul injectării timp de câteva secunde după injectare
- La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal
- Puteți apăsa locul de injectare cu un tampon de vată sau tifon și să-l mențineți timp de 10 secunde
- Nu frecați pielea la locul de injectare. Puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

6. Eliminare:

- Seringile folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înțepare, de exemplu un container pentru obiecte ascuțite (vezi Figura 8). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și pentru siguranța și sănătatea celorlalți, nu reutilizați niciodată seringile. Eliminați containerul în concordanță cu reglementările locale.
- Tampoanele antiseptice și alte materiale pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer.

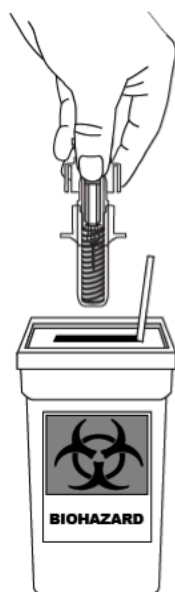


Figura 8

Prospect: Informații pentru utilizator

STELARA 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută ustekinumab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparținătorul care va administra Stelara unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca și dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara
3. Cum să utilizați Stelara
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Stelara
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Stelara și pentru ce se utilizează

Ce este Stelara

Stelara conține substanța activă "ustekinumab", un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă specific de anumite proteine din organism.

Stelara aparține unui grup de medicamente numite "imunosupresoare". Aceste medicamente acționează prin slăbirea parțială a activității sistemului imunitar.

Pentru ce se utilizează Stelara

Stelara este utilizată pentru tratamentul următoarelor afecțiuni inflamatorii:

- Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste
- Artrita psoriazică - la adulți

Psoriazisul în plăci

"Psoriazisul în plăci este o afecțiune a pielii care produce inflamație ce afectează pielea și unghiile. Stelara va diminua inflamația și alte semne ale bolii.

Stelara este utilizată la adulți cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Stelara este utilizată la copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe care nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

Artrita psoriazică

Artrita psoriazică este o afecțiune inflamatorie a articulațiilor, însoțită de obicei de psoriazis. Dacă aveți artrită psoriazică activă veți primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveți un răspuns suficient la aceste medicamente, veți primi Stelara pentru:

- Reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți
- Îmbunătățirea funcției fizice
- Încetinirea leziunilor articulare

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Stelara

Nu utilizați Stelara:

- **Dacă sunteți alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- **Dacă aveți o infecție activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă

Dacă nu sunteți sigur că oricare din situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Stelara.

Precauții și atenționări

Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Stelara. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteți înainte de fiecare tratament. Asigurați-vă că ați spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiți înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneți-i medicului dumneavoastră dacă ați fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina și va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Stelara. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveți un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să primiți medicamente pentru tratamentul acesteia.

Atenție la reacțiile adverse grave

Stelara poate provoca reacții adverse grave, inclusiv reacții alergice și infecții. Trebuie să fiți atent la anumite semne de boală în timp ce utilizați Stelara. Vezi "Reacții adverse grave" de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacții adverse.

Înainte de a utiliza Stelara spuneți medicului dumneavoastră:

- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică** la Stelara. Întrebați medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.
- **Dacă ați avut orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Stelara slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate crește riscul de cancer.
- Dacă aveți sau ați avut o infecție recentă
- **Dacă aveți orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
- **Dacă ați avut vreodată o reacție alergică la latex sau la injecția cu Stelara** - containerul acestui medicament conține cauciuc latex, care poate provoca reacții alergice severe la persoanele sensibile la latex. Vezi "Atenție la reacții adverse severe" de la pct. 4 pentru semnele unei reacții alergice.
- **Dacă utilizați orice alt tratament pentru psoriazis și/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Stelara nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate crește riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
- **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecții pentru tratamentul alergiilor** – nu se știe dacă Stelara poate afecta acest tratament.
- **Dacă aveți 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceți infecții.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Stelara.

Copii și adolescenți

Stelara nu este recomandat pentru utilizare la copii (sub vârsta de 12 ani) deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Alte medicamente, vaccinuri și Stelara

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului:

- Dacă luați, ați luat recent sau ați putea să luați orice alte medicamente.
- Dacă ați făcut recent sau urmează să faceți un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizați Stelara.

Sarcina și alăptarea

- Este de preferat să evitați utilizarea Stelara în timpul sarcinii. Efectele Stelara la femeile gravide nu sunt cunoscute. Dacă sunteți o femeie cu potențial fertil, se recomandă să evitați o sarcină și trebuie să utilizați metode adecvate de contracepție în timpul tratamentului cu Stelara și cel puțin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să deveniți gravidă.
- Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veți decide dacă veți alăpta sau dacă veți utiliza Stelara. Nu le faceți pe ambele.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se cunoaște dacă Stelara poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să utilizați Stelara

Stelara este conceput pentru utilizare sub îndrumarea și supravegherea unui medic cu experiență în diagnosticul și tratamentul psoriazisului sau al artritei psoriazice. Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecțiile și următoarele programări pentru control.

Ce cantitate de Stelara trebuie administrată

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Stelara pe care trebuie să o utilizați și pentru cât timp.

Adulți cu vârsta de 18 ani și peste

- Doza inițială recomandată este de 45 mg Stelara. Pacienții care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
- După doza inițială, veți primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu și apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza inițială.

Copii și adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste

- Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Stelara ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
- Dacă aveți o greutate sub 60 kg, doza recomandată este de 0,75 mg de Stelara per kg de greutate corporală.
- Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Stelara.
- Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Stelara.
- După doza inițială, veți lua doza următoare după 4 săptămâni iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

Cum se administrează Stelara

Stelara se administrează prin injecție sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului, Stelara poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.

- Cu toate acestea, dumneavoastră și medicul dumneavoastră puteți decide dacă puteți să vă injectați singur Stelara. În această situație, veți fi instruit cum să vă injectați singur Stelara.

- Pentru informații privind modul în care se injectează Stelara, vedeți „Instrucțiuni de administrare” de la sfârșitul acestui prospect.

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administrați singur injecția.

Dacă utilizați mai mult Stelara decât trebuie

Dacă ați utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Stelara, adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveți întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

Dacă uitați să utilizați Stelara

Dacă uitați o doză, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administrați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Stelara

Nu este periculos să încetați să utilizați Stelara. Cu toate acestea, dacă încetați să utilizați Stelara, psoriazisul s-ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Unii pacienți pot avea reacții adverse grave care pot necesita tratament medical de urgență.

Reacții alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgență, spuneți medicului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală de urgență dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Reacții alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează Stelara (pot afecta 1 pacient din 1000). Semnele includ:
 - dificultăți de respirație și înghițire
 - tensiune arterială scăzută care poate produce amețelă sau ușoară confuzie
 - umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului.
- Semnele frecvente ale unei reacții alergice includ erupția trecătoare pe piele și urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

Dacă aveți o reacție alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizați Stelara.

Infecții – acestea pot necesita tratament de urgență, spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre semnele următoare.

- Infecțiile nasului și gâtului și răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10).
- Infecțiile țesutului subcutanat ("celulită") sunt mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100).
- Herpes zoster (un tip de erupție cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Stelara vă poate face mai puțin capabil să luptați împotriva infecțiilor și unele infecții pot deveni grave.

Trebuie să fiți atent la semnele de infecție în timp ce utilizați Stelara. Acestea includ:

- febră, simptome asemănătoare gripei, transpirații nocturne

- senzația de oboseală sau dificultăți de respirație; tuse care nu trece
- căldură, înroșire și durere a pielii sau erupție cutanată dureroasă cu vezicule
- senzație de arsură la contactul cu apa
- diaree

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre aceste semne de infecție. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice semn de infecție care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizați Stelara până când infecția nu dispare. Spuneți de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveți tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

Descuamarea pielii – accentuarea roșeții și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecțiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observați oricare dintre aceste semne.

Alte reacții adverse

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10):

- Diaree
- Greață
- Senzație de oboseală
- Senzație de amețeală
- Dureri de cap
- Mâncărimi ("prurit")
- Durere de spate, musculară sau articulară
- Dureri în gât
- Dureri de dinți
- Înroșire și durere la locul administrării injecției

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Depresie
- Nas înfundat sau blocat
- Sângerare, învinețire, indurație, tumefiereși senzație de mâncărime a pielii în zona de injecție
- Căderea pleoapei și lăsarea mușchilor pe o parte a feței ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
- O modificare a psoriazisului cu roșeață și apariția unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoțite de febră (psoriazis pustular).
- Descuamare a pielii (exfolierea pielii)

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 pacient din 100):

- Roșeața și descuamarea pielii pe o suprafață mai mare a corpului, care pot fi însoțite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Stelara

- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.
- A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
- A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.
- A nu se agita seringile preumplute de Stelara. Agitarea energetică prelungită poate deteriora medicamentul.

A nu se utiliza acest medicament

- După data de expirare care este înscrisă pe etichetă și pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi din luna respectivă.
- Dacă lichidul este decolorat, tulbure sau dacă vedeți alte particule străine care plutesc în soluție (vezi pct. 6 ”Cum arată Stelara și conținutul ambalajului”).
- Dacă știi sau crezi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
- Dacă produsul a fost agitat energetic.

Stelara este de unică folosință. Orice cantitate de produs neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Stelara

- Substanța activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml.
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat de L-histidină monohidrat, polisorbitat 80, zahăr și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Stelara și conținutul ambalajului

Stelara este o soluție injectabilă limpede până la slab opalescentă (cu o strălucire perlata), incoloră până la galben pal. Soluția poate conține câteva mici particule de proteină translucide sau albe. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conține o singură doză, o seringă preumplută din sticlă a 1 ml. O seringă preumplută conține ustekinumab 90 mg în 1 ml de soluție injectabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgia

Fabricantul

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Olanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: + 32 14 649 411

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-15000 Praha 5 - Smíchov
Česká republika
Tel: +420 227 012 227

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 649 411

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building, Triq ġdida fi triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Malta
Tel: +356 2397 6000

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG AS
Postboks 144
NO-1325 Lysaker
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG
POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 237 60 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / +33 (0)1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland

JANSSEN-CILAG AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 20 77 00

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filiale Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România S.R.L.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 București - RO
Tel: +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000, Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire, HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu/>.

Instrucțiuni pentru administrare

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecție. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră puteți decide dacă vă puteți injecta singur Stelara. Dacă se întâmplă acest lucru, veți fi instruit cum să vă autoinjectați Stelara. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți întrebări referitoare la autoinjectare.

- Nu amestecați Stelara cu alte lichide pentru injecție.
- Nu agitați seringile preumplute de Stelara. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiți medicamentul dacă a fost agitat puternic.

Figura 1 ilustrează cum arată seringă preumplută

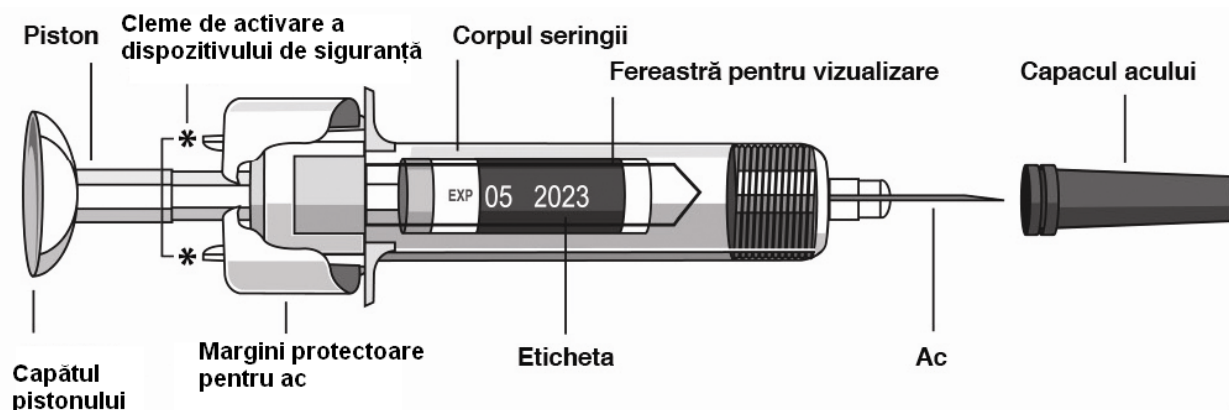


Figura 1

1. Verificați numărul de seringi preumplute și pregătiți materialele:

Pregătirea seringii preumplute pentru utilizare

- Scoateți seringă preumplută din frigider. Lăsați seringă preumplută în afara cutiei aproximativ o jumătate de oră. Aceasta va permite soluției să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injecție (temperatura camerei). Nu îndepărtați capacul de protecție în timp ce seringă ajunge la temperatura camerei
- Țineți seringă preumplută de corpul acesteia și cu acul protejat de capac orientat în sus
- Nu țineți seringă de capul pistonului, de piston, de marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului, sau de capacul acestuia
- Nu împingeți pistonul înapoi în niciun moment
- Nu îndepărtați capacul de protecție a acului de seringă preumplută până când sunteți instruit să faceți asta
- Nu atingeți clemele de activare a dispozitivului de siguranță a acului (după cum este indicat de asterisc * în Figura 1) pentru a preveni acoperirea prematură a acului cu dispozitivul de siguranță a acului.

Verificați seringă preumplute pentru a fi sigur

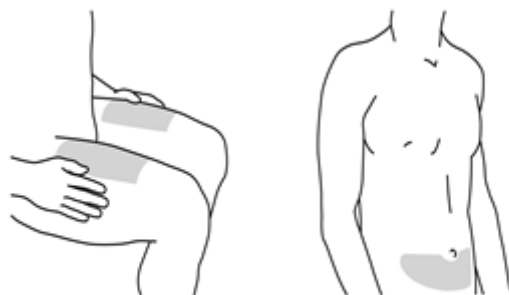
- numărul de seringi preumplute și concentrațiile sunt corecte
 - dacă doza dumneavoastră este 90 mg veți lua o seringă preumplută de Stelara
- este medicamentul recomandat
- data expirării nu este depășită
- seringă preumplută nu este deteriorată
- soluția din seringă preumplută este clară până la slab opalescentă (având irizații perlate) și incoloră până la galben pal
- soluția din seringă preumplută nu prezintă modificări de culoare sau este tulbură și nu conține particule străine
- soluția din seringă preumplută nu este înghețată

Adunați toate lucrurile de care aveți nevoie și puneți-le pe o suprafață curată. Sunt cuprinse aici servetele antiseptice, un tampon de vată sau tifon și un container pentru obiecte ascuțite

2. Alegeți și pregătiți locul injectării:

Alegeți locul injectării (vezi Figura 2)

- Stelara este administrat prin injectare sub piele (subcutanat).
- Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puțin 5 cm distanță de ombilic (buric).
- Dacă e posibil, nu folosiți zone ale pielii care prezintă semne de psoriazis.
- Dacă cineva vă asistă la administrarea injecției, atunci el sau ea va alege partea superioară a brațelor ca loc de injectare.



***Zonele de culoare gri sunt zonele recomandate pentru injectare**

Figura 2

Pregătiți locul de injectare

- Spălați-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă și săpun
- Ștergeți pielea de la locul injecției cu un tampon antiseptic.
- Nu atingeți din nou această zonă înainte de administrarea injecției.

3. Îndepărtați capacul de protecție a acului (vezi Figura 3)

- Capacul de protecție nu trebuie îndepărtat până când nu sunteți gata să injectați doza
- Luați seringă preumplută, țineți corpul seringii cu o mână
- Trageți capacul de protecție a acului drept înainte și aruncați-l. Nu atingeți pistonul în timpul manevrării

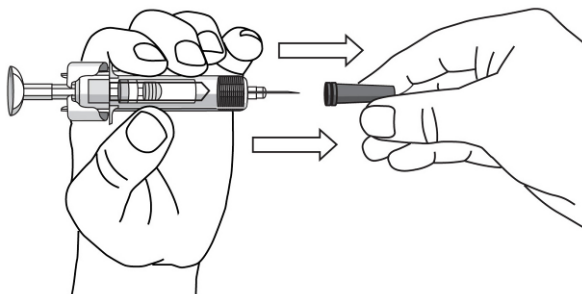


Figura 3

- Puteți remarca o bulă de aer în seringă preumplută sau o picătură de lichid la capătul acului. Amândouă situațiile sunt normale și nu trebuie îndepărtate
- Nu atingeți acul și nu permiteți atingerea oricărei suprafețe
- Nu utilizați seringă preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecție a acului la locul său. Dacă acest lucru se produce, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul
- Injectați prompt doza, după ce ați îndepărtat capacul acului

4. Injectați doza

- Țineți seringa preumplută cu o mână, între degetele arătător și mijlociu și plasați degetul mare pe capul pistonului și utilizați cealaltă mână pentru a lua cu blândețe pielea între degetul mare și arătător. Nu strângeți cu putere
- Nu trageți pistonul înapoi niciun moment
- Cu o mișcare unică și rapidă, introduceți acul prin piele, atât cât se permite

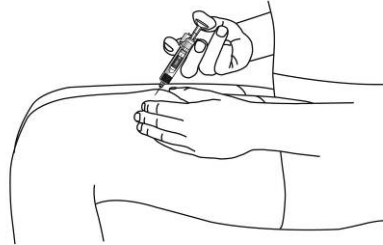


Figura 4

- Injectați medicamentul prin apăsarea pistonului până când capul acestuia este complet plasat între marginile protectoare ale dispozitivului de protecție a acului (Figura 5)

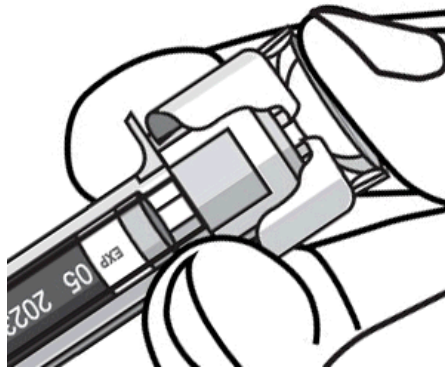


Figura 5

- Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuați și exercitați o presiune pe capul pistonului, scoateți acul și lăsați pielea să-și revină.

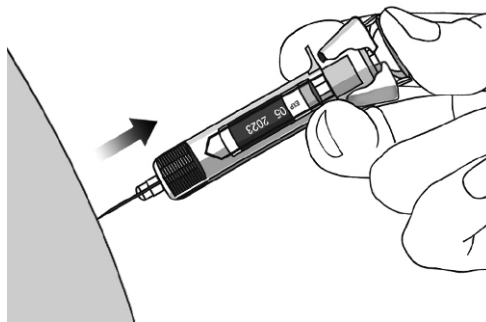


Figura 6

- Luați încet degetul mare de pe capul pistonului pentru a permite seringii goale să se deplaseze până când acul întreg este acoperit de dispozitivul de protecție a acului, așa cum este arătat în Figura 7.

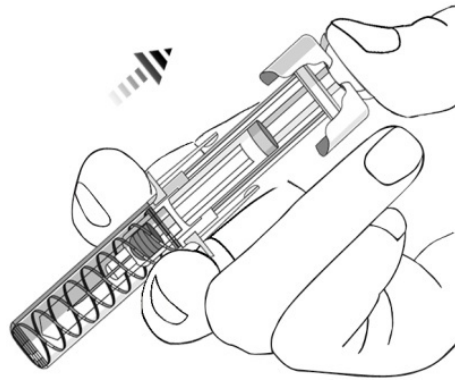


Figura 7

5. După injectare:

- Apăsați un tampon antiseptic pe locul injectării timp de câteva secunde după injectare
- La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal
- Puteți apăsa locul de injectare cu un tampon de vată sau tifon și să-l mențineți timp de 10 secunde
- Nu frecați pielea la locul de injectare. Puteți acoperi locul injectării cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

6. Eliminare:

- Seringile folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înțepare, de exemplu un container pentru obiecte ascuțite (vezi Figura 8). Pentru siguranța și sănătatea dumneavoastră și pentru siguranța și sănătatea celorlalți, nu re-utilizați niciodată seringile. Eliminați containerul în concordanță cu reglementările locale.
- Tamponale antiseptice și alte materiale pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer.

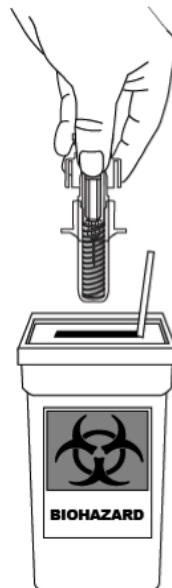


Figura 8