

1. NOME DO MEDICAMENTO

STELARA 130 mg concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 130 mg de ustecinumab em 26 ml (5 mg/ml).

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ anti interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

A solução é transparente, incolor a amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Doença de Crohn no adulto

STELARA está indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α .

Doença de Crohn pediátrica

STELARA está indicado para o tratamento de doença de Crohn ativa moderada a grave em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg que apresentaram uma resposta inadequada ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

Colite Ulcerosa

STELARA está indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

4.2 Posologia e modo de administração

STELARA concentrado para solução para perfusão deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Crohn ou colite ulcerosa. STELARA concentrado para solução para perfusão deve ser utilizado apenas para a dose de indução intravenosa.

Posologia

Adultos

Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

O tratamento com STELARA deve ser iniciado com uma dose intravenosa única baseada no peso corporal. A solução para perfusão deve ser composta pelo número de frascos para injetáveis de STELARA 130 mg, conforme especificado na Tabela 1 (ver secção 6.6 para a preparação).

Tabela 1 Administração inicial intravenosa de STELARA

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada^a	Número de frascos para injetáveis de STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

A primeira dose subcutânea deve ser dada na semana 8 após a dose intravenosa. Para a posologia do regime de administração subcutânea subsequente, ver secção 4.2 do RCM de STELARA solução injetável (frasco para injetável) e da solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia.

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

Compromisso renal e hepático

STELARA não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População pediátrica

Doença de Crohn pediátrica (doentes com peso igual ou superior a 40 kg)

O tratamento com STELARA deve ser iniciado com uma dose intravenosa única baseada no peso corporal. A solução para perfusão deve ser composta pelo número de frascos para injetáveis de STELARA 130 mg, conforme especificado na Tabela 2 (ver secção 6.6 para a preparação).

Tabela 2 Administração inicial intravenosa de STELARA

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada^a	Número de frascos para injetáveis de STELARA 130 mg
≥ 40 kg a ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

A primeira dose subcutânea deve ser dada na semana 8 após a dose intravenosa. Para a posologia do regime de administração subcutânea subsequente, ver secção 4.2 do RCM de STELARA solução injetável (frasco para injetável) e da solução injetável em seringa pré-cheia.

A segurança e eficácia de STELARA para o tratamento da doença de Crohn em doentes pediátricos com peso inferior a 40 kg ou colite ulcerosa em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

STELARA 130 mg destina-se apenas a administração intravenosa. Deve ser administrada durante, pelo menos, uma hora.

Para obter instruções sobre a diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa clinicamente relevante (p.e., tuberculose ativa; ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Infeções

O ustecinumab pode ter potencial para aumentar o risco de infeções e reativar infeções latentes. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, foram observadas infeções bacterianas, fúngicas e virais graves em doentes tratados com STELARA (ver secção 4.8).

Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com ustecinumab, incluindo reativação da tuberculose, outras infeções bacterianas oportunistas (incluindo infeção micobacteriana atípica, meningite por *Listeria*, pneumonia por *Legionella* e nocardíose), infeções fúngicas oportunistas, infeções virais oportunistas (incluindo encefalite por herpes simplex 2) e infeções parasitárias (incluindo toxoplasmose ocular).

Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de STELARA em doentes com infeção crónica ou história de infeção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com STELARA, os doentes devem ser avaliados em relação a infeção por tuberculose. STELARA não pode ser administrado em doentes com tuberculose ativa (ver secção 4.3). O tratamento para a tuberculose latente deve ser iniciado antes de se administrar STELARA. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de STELARA, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um curso de terapêutica adequado. Os doentes em tratamento com STELARA devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e STELARA não deverá ser administrado até resolução da infeção.

Doenças malignas

Imunossuppressores como o ustecinumab têm potencial para aumentar o risco de doença maligna. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, alguns doentes tratados com STELARA desenvolveram doenças malignas cutâneas e não cutâneas (ver secção 4.8). O risco de doença maligna pode ser maior em doentes com psoríase que tenham sido tratados com outros biológicos durante o curso da sua doença.

Não foram realizados estudos incluindo doentes com história de doença maligna ou em que fosse continuado o tratamento em doentes que desenvolveram doença maligna durante a terapêutica com STELARA. Deste modo, recomenda-se precaução ao considerar a utilização de STELARA nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com história médica de terapêutica imunossupressora prolongada ou com história de tratamento PUVA, devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de cancro da pele (ver secção 4.8).

Reações de hipersensibilidade sistêmica e respiratória

Sistêmica

Foram relatadas reações de hipersensibilidade graves no período pós comercialização, em alguns casos, vários dias após o tratamento. Ocorreram anafilaxia e angioedema. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída uma terapêutica apropriada e a administração de STELARA deve ser imediatamente interrompida (ver secção 4.8).

Reações relacionadas com a perfusão

Em ensaios clínicos, foram observadas reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.8). No período de pós comercialização foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo reações anafiláticas à perfusão. Se for observada uma reação grave ou que represente perigo de vida, deve ser instituído um tratamento adequado e o ustecinumab deve ser descontinuado.

Respiratória

Foram relatados casos de alveolite alérgica e pneumonia eosinofílica, e pneumonia em organização não infecciosa durante a utilização no período pós-aprovação de ustecinumab. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispneia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi notificada melhoria após a descontinuação do ustecinumab e também, em alguns casos, administração de corticosteróides. Caso a infecção tenha sido excluída e o diagnóstico confirmado, descontinuar o tratamento com ustecinumab e instituir tratamento adequado (ver secção 4.8).

Acontecimentos cardiovasculares

Num estudo observacional de pós-comercialização, foram observados acontecimentos cardiovasculares, incluindo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral, em doentes com psoríase expostos a STELARA. Os fatores de risco de doença cardiovascular devem ser avaliados regularmente durante o tratamento com STELARA.

Vacinações

Recomenda-se que vacinas de vírus vivos ou vacinas de bactérias vivas, tais como Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), não sejam administradas simultaneamente com STELARA. Não foram realizados estudos específicos em doentes que tenham recebido recentemente vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas. Não estão disponíveis dados sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em doentes em tratamento com STELARA. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com STELARA deve ser interrompido durante, pelo menos, 15 semanas após a última dose, podendo ser retomado, pelo menos, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar o Resumo das Características do Medicamento específico para a vacina para obter informação adicional e orientação sobre a utilização concomitante de agentes imunossuppressores pós-vacinação.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.5 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Os doentes em tratamento com STELARA podem receber vacinas inativas ou não-vivas concomitantemente.

O tratamento prolongado com STELARA não suprime a resposta imunitária humoral ao polissacárido do pneumococos nem a vacinas do tétano (ver secção 5.1).

Terapêutica imunossupressora concomitante

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de STELARA em associação com agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de STELARA. Nos estudos na doença de Crohn e colite ulcerosa, o uso concomitante de

imunossuppressores ou corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de STELARA. Recomenda-se precaução ao considerar a utilização concomitante de outros agentes imunossuppressores e STELARA ou quando se substitui a terapêutica com um imunossupressor biológico por STELARA (ver secção 4.5).

Imunoterapia

STELARA não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alérgica. Não se sabe se STELARA pode afetar a imunoterapia alérgica.

Reações cutâneas graves

Em doentes com psoríase, foi notificada dermatite exfoliativa após tratamento com ustecinumab (ver secção 4.8). Os doentes com psoríase em placas podem desenvolver psoríase eritrodérmica, com sintomas que podem ser clinicamente indistinguíveis da dermatite exfoliativa, como parte do curso natural da doença. Como parte da monitorização da psoríase do doente, os médicos devem estar atentos para os sintomas da psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa. Se estes sintomas ocorrerem, deve ser instituída a terapêutica adequada. STELARA deve ser interrompido se houver suspeita de uma reação medicamentosa.

Doenças relacionadas com lúpus

Foram notificados casos de doenças relacionadas com lúpus em doentes tratados com ustecinumab, incluindo lúpus eritematoso cutâneo e síndrome do tipo lúpus. Se ocorrerem lesões, especialmente em áreas da pele expostas ao sol ou se acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar atendimento médico imediato. Se for confirmado o diagnóstico de doença relacionada com lúpus, o tratamento com ustecinumab deve ser interrompido e deve ser iniciado o tratamento adequado.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança de STELARA, nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com STELARA, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos em indicações aprovadas, embora o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não seja suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente, em comparação com os doentes mais jovens.

Deve ter-se precaução no tratamento dos idosos, porque, em geral, há uma maior incidência de infeções nesta população de doentes.

Conteúdo em sódio

STELARA contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

No entanto, STELARA é diluído em solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com uma dieta de sódio controlada (ver secção 6.6).

Polissorbato 80

STELARA contém 10,8 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,40 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com STELARA.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Na análise farmacocinética populacional dos estudos de fase 3, foi avaliado o efeito dos medicamentos concomitantes mais frequentemente utilizados em doentes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre a farmacocinética do ustecinumab. Não se verificaram indícios de interação com estes medicamentos concomitantes. A base para esta análise consistiu no facto de, pelo menos, 100 doentes (> 5% da população estudada) terem sido tratados concomitantemente com estes medicamentos durante, pelo menos, 90% do período de estudo. A farmacocinética do ustecinumab não foi impactada pela associação com MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroides orais, em doentes com artrite psoriática, doença de Crohn ou colite ulcerosa, ou pela exposição prévia a agentes anti-TNF α em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn ou pela exposição prévia a biológicos (isto é, agentes anti-TNF α e/ou vedolizumab) em doentes com colite ulcerosa.

Os resultados de um estudo *in vitro* e de um estudo de fase 1 em indivíduos com doença de Crohn ativa não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos do CYP450 (ver secção 5.2).

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de STELARA em associação com outros agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de STELARA. Nos estudos na doença de Crohn e colite ulcerosa, o uso concomitante de imunossuppressores ou corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de STELARA (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição a STELARA com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gravidezes expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um aumento do risco de malformações congénitas maiores no recém-nascido.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de STELARA durante a gravidez.

O ustecinumab atravessa a placenta e foi detetado no soro de lactentes nascidos de doentes do sexo feminino tratadas com ustecinumab durante a gravidez. Desconhece-se o impacto clínico deste facto, no entanto, o risco de infeção em lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab pode estar aumentado após o nascimento. A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.5). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Amamentação

As informações limitadas disponíveis na literatura publicada sugerem que o ustecinumab é excretado no leite materno em quantidades muito reduzidas. Desconhece-se se ustecinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de ustecinumab para reações adversas em lactentes, a decisão de interromper a amamentação durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento ou de interromper a terapêutica com STELARA tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com STELARA para a mulher.

Fertilidade

O efeito de ustecinumab na fertilidade humana não foi avaliado (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de STELARA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (> 5%) nas fases controladas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa tratadas com ustecinumab foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada de natureza ligeira e não foi necessária a interrupção do tratamento em estudo. As reações adversas mais graves reportadas para STELARA foram reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia (ver secção 4.4). O perfil de segurança global foi semelhante nos doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa.

Lista tabelar das reações adversas

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição em adultos a ustecinumab em 14 estudos de Fase 2 e Fase 3 envolvendo 6710 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática, 1749 com doença de Crohn e 826 doentes com colite ulcerosa). Isto inclui exposição a STELARA durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa durante, pelo menos, 6 meses (4577 doentes) ou, pelo menos, 1 ano (3648 doentes). Um total de 2194 doentes com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerosa foram expostos durante, pelo menos, 4 anos enquanto 1148 doentes com psoríase ou doença de Crohn foram expostos durante, pelo menos, 5 anos.

A Tabela 3 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, assim como as reações reportadas durante a experiência pós-comercialização. As reações adversas são classificadas pela classe de sistemas de órgãos e por frequência, utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3 Lista das reações adversas

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência: Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes: Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infeção das vias respiratórias inferiores, infeção viral do trato respiratório superior, infeção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Rara: Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia, angioedema)
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes: Depressão

Doenças do sistema nervoso	Frequentes: Tonturas, cefaleias Pouco frequentes: Paralisia facial
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes: Dor orofaríngea Pouco frequentes: Congestão nasal Raros: Alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica Muito raros: Pneumonia em organização*
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Diarreia, náuseas, vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: Prurido Pouco frequentes: Psoríase pustular, exfoliação cutânea, acne Raros: Dermate exfoliativa, vasculite de hipersensibilidade Muito raros: Penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso cutâneo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: Dorsalgia, mialgia, artralgia Muito raros: Síndrome do tipo lúpus
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: Fadiga, eritema no local de injeção, dor no local da injeção Pouco frequentes: Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, hematoma, induração, edema e prurido), astenia

* Ver secção 4.4. Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Em estudos controlados por placebo em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa, as taxas de infeção ou de infeção grave foram semelhantes entre os doentes tratados com ustecinumab e os doentes tratados com placebo. Na fase controlada por placebo destes estudos clínicos, a taxa de infeção foi de 1,36 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e de 1,34 nos doentes tratados com placebo. As infeções graves ocorreram numa taxa de 0,03 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (30 infeções graves em 930 doente-anos de seguimento) e de 0,03 nos doentes tratados com placebo (15 infeções graves em 434 doente-anos de seguimento) (ver secção 4.4).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15 227 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. A taxa de infeção foi de 0,85 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (289 infeções graves em 15 227 doente-anos de seguimento) e as infeções graves notificadas incluíram pneumonia, abscesso anal, celulite, diverticulite, gastroenterite e infeções virais.

Nos estudos clínicos, os doentes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Doenças malignas

Na fase controlada por placebo dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, a incidência de doenças malignas, excluindo o cancro de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (1 doente em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,23 nos doentes tratados com placebo (1 doente em 434 doente-anos de seguimento). A incidência de cancro de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (4 doentes em 929 doente-anos

de seguimento) em comparação com 0,46 nos doentes tratados com placebo (2 doentes em 433 doente-anos de seguimento).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15 205 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 76 doentes em 15 205 doente-anos de seguimento (incidência de 0,50 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab). A incidência de doenças malignas relatadas em doentes tratados com ustecinumab foi comparável à incidência expectável na população em geral (rácio de incidência padronizado = 0,94 [intervalo de confiança de 95%: 0,73, 1,18], ajustada por idade, género e raça). As doenças malignas mais frequentemente observadas, para além do cancro de pele não melanoma, foram os cancros da próstata, melanoma, colo-retal e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,46 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (69 doentes em 15 165 doente-anos de seguimento). A taxa de doentes com carcinoma espinocelular versus carcinoma basocelular (3:1) é comparável à taxa expectável na população em geral (ver secção 4.4).

Reações à perfusão e de hipersensibilidade

Em estudos de indução intravenosa na doença de Crohn e colite ulcerosa, não foram reportados acontecimentos de anafilaxia ou outras reações graves relacionadas com a perfusão após a dose única intravenosa. Nestes estudos, 2,42% de 785 doentes tratados com placebo e 1,9% de 790 doentes tratados com a dose recomendada de ustecinumab reportaram acontecimentos adversos que ocorreram durante ou até uma hora após perfusão. No período de pós comercialização foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo reações anafiláticas à perfusão (ver secção 4.4).

População pediátrica

Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas

A segurança de ustecinumab foi estudada em dois estudos de fase 3 em doentes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave. O primeiro estudo envolveu 110 doentes com idade entre os 12 e os 17 anos tratados até 60 semanas e o segundo estudo envolveu 44 doentes com idade entre os 6 e os 11 anos tratados até 56 semanas. Em geral, os acontecimentos adversos notificados nestes dois estudos com dados de segurança até 1 ano foram semelhantes aos observados em estudos anteriores em adultos com psoríase em placas.

Doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg com doença de Crohn

A segurança de ustecinumab foi estudada num estudo de fase 1 e num estudo de fase 3 em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave até à semana 240 e à semana 52, respetivamente. No geral, o perfil de segurança nesta coorte (n = 71) foi semelhante ao observado em estudos anteriores em adultos com doença de Crohn.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas até 6 mg/kg, por via intravenosa, em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC05

Mecanismo de ação

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL) -12 e IL-23. O ustecinumab inibe a bioatividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12R β 1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustecinumab não se liga à IL-12 ou à IL-23 quando estas se encontram já ligadas aos recetores IL-12R β 1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustecinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células com recetores da IL-12 e/ou da IL-23. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células ativadas por antigénios, tais como macrófagos e células dendríticas, e ambas as citocinas participam em funções imunitárias; a IL-12 estimula as células *natural killer* (NK) e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T *helper* 1 (Th1), a IL-23 induz a via T *helper* 17 (Th17). No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase, a artrite psoriática, a doença de Crohn e a colite ulcerosa.

Através da ligação à subunidade partilhada da proteína p40 da IL-12 e IL-23, o ustecinumab pode exercer o seu efeito clínico na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa através da interrupção das vias das citocinas Th1 e Th17, ambas essenciais para a patologia destas doenças.

Em doentes com doença de Crohn, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios incluindo a Proteína C Reativa (PCR) e a calprotectina fecal durante a fase de indução, os quais foram mantidos durante a fase de manutenção. A PCR foi avaliada durante a extensão do estudo e as reduções observadas durante a manutenção foram, de forma geral, sustentadas até à semana 252.

Nos doentes com colite ulcerosa, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR e a calprotectina fecal durante a fase de indução, que foram mantidos ao longo da fase de manutenção e extensão do estudo até à semana 200.

Imunização

Durante a extensão a longo prazo do Estudo da Psoríase2 (PHOENIX 2), os doentes adultos tratados com STELARA por, pelo menos, 3,5 anos desenvolveram respostas de anticorpos quer ao polissacárido do pneumococos quer à vacina do tétano, semelhantes ao grupo de controlo sujeito a tratamento não sistémico da psoríase. Proporções semelhantes de doentes adultos desenvolveram níveis protetores de anticorpos anti-pneumococos e anti-tétano e os títulos de anticorpos foram similares entre os doentes tratados com STELARA e doentes controlo.

Eficácia clínica

Doença de Crohn

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em três estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com doença de Crohn

ativa moderada a grave (pontuação do *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] de ≥ 220 e ≤ 450). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguidos de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (IM-UNITI) de 44 semanas, por via subcutânea, o que representa 52 semanas de terapêutica.

Os estudos de indução incluíram 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) doentes. O parâmetro de avaliação primário para ambos os estudos de indução foi a proporção de indivíduos com resposta clínica (definida como uma diminuição ≥ 100 pontos na pontuação do CDAI) na semana 6. Os dados de eficácia foram recolhidos e analisados até à semana 8 para ambos os estudos. Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos, e 75% dos doentes continuaram a receber, pelo menos, um desses medicamentos. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única de uma dose recomendada ajustada ao peso de, aproximadamente, 6 mg/kg (ver Tabela 1, secção 4.2), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab ou placebo na semana 0.

Os doentes no estudo UNITI-1 apresentaram falência ou foram intolerantes à terapêutica prévia anti-TNF α . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram falência a 1 terapêutica prévia anti-TNF α e 52% apresentaram falência a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF α . Neste estudo, 29,1% dos doentes tiveram uma resposta inicial inadequada (não respondedores primários), 69,4% responderam mas perderam a resposta (não respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes a terapêuticas anti-TNF α .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado falência a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF α anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF α anteriormente mas não apresentaram falência à mesma (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de doentes apresentaram resposta e remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo (Tabela 4). A resposta e a remissão clínica foram significativas logo na semana 3 nos doentes tratados com ustecinumab e continuaram a melhorar até à semana 8. Nestes estudos de indução, a eficácia foi mais elevada e melhor sustentada no grupo de dose ajustada ao peso em comparação com o grupo de dose de 130 mg, por conseguinte, a dose ajustada ao peso é a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 4: Indução de Resposta e Remissão Clínica nos Estudos UNITI-1 e UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose recomendada de ustecinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose recomendada de ustecinumab N = 209
Remissão clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150 ; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

Resposta com 70 pontos é definida como diminuição na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos

* Falências a anti-TNF α

** Falências a terapêutica convencional

^a p < 0,001

^b p < 0,01

O estudo de manutenção (IM-UNITI) avaliou 388 doentes que alcançaram uma resposta clínica de 100 pontos na semana 8 de indução com ustecinumab nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime subcutâneo de manutenção de 90 mg de ustecinumab em

intervalos de 8 semanas, 90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de STELARA Solução injetável (frasco) e da Solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia).

Proporções significativamente maiores de doentes mantiveram a remissão e a resposta clínica nos grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo com placebo na semana 44 (ver Tabela 5).

Tabela 5: Manutenção da Resposta e da Remissão Clínica no estudo IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)

	Placebo*	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas
	N = 131[†]	N = 128[†]	N = 129[†]
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI <150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

* O grupo do placebo consistia em doentes que estavam a responder a ustecinumab e que foram aleatorizados para receber placebo no início da terapêutica de manutenção.

† Doentes que estavam em resposta clínica ao ustecinumab com 100 pontos no início da terapêutica de manutenção

‡ Doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica com anti-TNF α

§ Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF α

a p < 0,01

b p < 0,05

c nominalmente significativo (p < 0,05)

No estudo IM-UNITI, 29 de 129 doentes não mantiveram a resposta ao ustecinumab quando tratados em intervalos de 12 semanas tendo sido autorizados a ajustar a dose para receber ustecinumab em intervalos de 8 semanas. A perda de resposta foi definida como uma pontuação de CDAI \geq 220 pontos e um aumento \geq 100 pontos relativamente à pontuação de CDAI no nível basal. Nestes doentes, a remissão clínica foi alcançada em 41,4% dos doentes 16 semanas após o ajuste da dose.

Os doentes que não apresentavam uma resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 doentes) entraram para a parte não aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustecinumab nesse momento. Oito semanas depois, 50,5% dos doentes alcançaram uma resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas; entre estes doentes com dose de manutenção continuada, a maioria manteve resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na semana 44, em proporções que foram semelhantes às dos doentes que inicialmente responderam à indução com ustecinumab.

Dos 131 doentes que responderam à indução com ustecinumab e que foram aleatorizados para o grupo do placebo no início do estudo de manutenção, 51 subsequentemente deixaram de responder e receberam 90 mg de ustecinumab, por via subcutânea, em intervalos de 8 semanas. A maioria dos doentes que deixou de responder e que retomou o ustecinumab, fê-lo nas 24 semanas após a perfusão de indução. Destes 51 doentes, 70,6% alcançaram resposta clínica e 39,2% alcançaram remissão clínica 16 semanas após receberem a primeira dose subcutânea de ustecinumab.

No IM-UNITI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento num estudo de extensão. Entre os 567 doentes que entraram e foram tratados com ustecinumab na extensão do estudo, a remissão e resposta clínica foram geralmente mantidas até à semana 252, quer em doentes com falência às terapêuticas com TNF, quer naqueles com falência às terapêuticas convencionais.

Não foram identificadas novas questões de segurança na extensão deste estudo até 5 anos de tratamento em doentes com doença de Crohn.

Endoscopia

O aspeto endoscópico da mucosa foi avaliado num subestudo envolvendo 252 doentes elegíveis com atividade da doença endoscópica no nível basal. O parâmetro de avaliação primário consistiu na alteração relativamente ao nível basal na *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD), uma pontuação composta envolvendo 5 segmentos ileo-cólicos da presença/tamanho de úlceras, proporção da superfície da mucosa coberta por úlceras, proporção da superfície da mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/estenoses. Na semana 8, após a dose de indução única intravenosa, a alteração na pontuação SES-CD foi superior no grupo do ustecinumab (n = 155, alteração média = -2,8) relativamente ao grupo do placebo (n = 97, alteração média = -0,7, p = 0,012).

Resposta das Fístulas

Num subgrupo de doentes com fístulas abertas no nível basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dos doentes tratados com ustecinumab alcançaram uma resposta das fístulas nas 44 semanas (definida como uma redução $\geq 50\%$ no número de fístulas abertas relativamente ao nível basal do estudo de indução) em comparação com 5/11 (45,5%) do grupo exposto ao placebo.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada através do questionário da doença intestinal inflamatória (IBDQ) e do SF-36. Na semana 8, os doentes que receberam ustecinumab demonstraram melhorias superiores e com significado clínico, estatisticamente significativas, na pontuação total do IBDQ e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36, em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 no estudo UNITI-2, em comparação com o placebo. Estas melhorias foram, geralmente, melhor sustentadas nos doentes tratados com ustecinumab no estudo IM-UNITI até à semana 44 em comparação com o placebo. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde foi geralmente mantida durante a extensão até à semana 252.

Colite Ulcerosa

A segurança e a eficácia do ustecinumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos, em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave ((pontuação Mayo entre 6 e 12; sub-pontuação endoscópica ≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu num estudo de indução intravenosa (denominado UNIFI-I) com tratamento de até 16 semanas, seguido de um estudo de manutenção de remissão por via subcutânea aleatorizado de 44 semanas (referido como UNIFI-M), o que representa pelo menos 52 semanas de terapêutica.

Os resultados da eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M basearam-se na revisão central de endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 doentes. O objetivo primário do estudo de indução foi a proporção de indivíduos em remissão clínica à semana 8. Os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única ou de uma dose recomendada ajustada ao peso de aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabela 1, secção 4.2), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab, ou placebo na semana 0.

Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminosalicilatos e 90% dos doentes continuaram a receber pelo menos um destes medicamentos. Os doentes incluídos tinham que apresentar falência à terapêutica convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou pelo menos a um biológico (um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab). 49% dos doentes apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico (dos quais 94%, não tinham sido submetidos a uma terapêutica com um biológico). 51% dos doentes apresentaram falência ou intolerância a um biológico. Aproximadamente 50% dos doentes apresentaram falência a pelo menos 1 terapêutica prévia com anti-TNF α (dos quais 48% eram não respondedores primários) e 17% apresentaram falência a pelo menos 1 terapêutica anti-TNF α e vedolizumab.

No estudo UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de doentes encontrava-se em remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo na semana 8 (Tabela 6). Logo na semana 2, na visita inicial programada do estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de doentes com ustecinumab não teve sangramento retal ou alcançou a frequência normal de defecação em comparação com os doentes que receberam placebo. Foram observadas diferenças significativas na pontuação parcial de Mayo e na remissão sintomática entre o ustecinumab e o placebo logo na semana 2.

A eficácia foi mais elevada no grupo com dose ajustada ao peso (6 mg/kg) comparativamente ao grupo com dose de 130 mg nos objetivos selecionados, e a dose ajustada ao peso é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 6: Resumo dos Objetivos Chave de Eficácia no estudo UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N = 319	Dose recomendada de ustecinumab[‡] N = 322
Remissão Clínica*	5%	16% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta Clínica[§]	31%	62% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica biológica [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa[†]	14%	27% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão Sintomática[‡]	23%	45% ^b
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas[‡]	8%	21% ^b

- £ Dose de infusão de ustecinumab utilizando o regime de dose ajustada ao peso especificado na Tabela 1.
- * A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .
- § A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.
- ¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.
- † A cicatrização da mucosa é definida como uma sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.
- ‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.
- ‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.
- ^a $p < 0,001$
- ^b Significância nominal ($p < 0,001$)
- ^c Significância nominal ($p < 0,05$)

O estudo UNIFI-M avaliou 523 doentes que alcançaram resposta clínica com administração IV única de ustecinumab no estudo UNIFI-I. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime de manutenção subcutânea de 90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas, 90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de STELARA Solução injetável (frasco para injetáveis) e da Solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia).

Proporções significativamente maiores de doentes encontravam-se em remissão clínica em ambos os grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo de placebo na semana 44 (ver Tabela 7).

Tabela 7: *Resumo das Medidas Chave de Eficácia no estudo UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde o início da dose de indução)*

	Placebo* N = 175	90 mg de ustecinumab a cada 8 Semanas N = 176	90 mg de ustecinumab a cada 12 Semanas N = 172
Remissão Clínica **	24%	44% ^a	38% ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica Livre de Corticosteroides [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d

Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas †	28%	48% ^c	41% ^d
--	-----	------------------	------------------

* Após resposta a ustecinumab IV.

** A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

§ A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos com ou uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

† A cicatrização da mucosa é definida como sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

£ A manutenção da remissão clínica até à Semana 44 é definida como doentes em remissão clínica até à Semana 44 entre doentes em remissão clínica no início da manutenção.

€ Remissão clínica livre de corticosteroides é definida como doentes em remissão clínica e que não se encontram a receber corticosteroides na Semana 44.

l Remissão Sustentada é definida como remissão parcial de Mayo $> 80\%$ de todas as visitas prévias à Semana 44 e remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Significância nominal ($p < 0,001$)

^d Significância nominal ($p < 0,05$)

^e Não é estatisticamente significante

O efeito benéfico do ustecinumab na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e manutenção tanto em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica biológica, assim como, naqueles que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista do TNF α incluindo em doentes com uma ausência de resposta primária à terapêutica com antagonista do TNF α . Foi também observado um efeito benéfico na indução em doentes que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista TNF α e vedolizumab, contudo, o número de doentes neste subgrupo era demasiado pequeno para retirar conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução com ustecinumab na semana 16

Os doentes tratados com ustecinumab que não responderam à semana 8 do estudo UNIFI-I receberam uma administração de 90 mg SC de ustecinumab na semana 8 (36% dos doentes). Desses doentes, 9% dos doentes inicialmente aleatorizados para a dose de indução recomendada alcançaram remissão clínica e 58% alcançaram resposta clínica na semana 16.

Os doentes que não se encontravam em resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 do estudo UNIFI-I, mas que responderam à semana 16 (157 doentes), entraram na parte não aleatorizada do estudo UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas, entre esses doentes, a maioria (62%) manteve resposta e 30% alcançaram a remissão na semana 44.

Extensão do Estudo

No estudo UNIFI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento na extensão do estudo. Entre os 400 doentes que participaram e foram tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas na extensão do estudo, foi mantida, de uma forma geral, a remissão sintomática até à semana 200 para os doentes que falharam a terapêutica convencional (mas não uma terapêutica biológica) e aqueles que falharam a terapêutica biológica, incluindo os que falharam anti-TNF e vedolizumab. Entre os doentes que receberam tratamento com ustecinumab durante 4 anos e foram avaliados utilizando a pontuação de Mayo completa na semana 200 de manutenção, respetivamente 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica.

A análise de segurança que incluiu 457 doentes (1289,9 pessoa-anos) seguidos até às 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e a semana 220 que foi comparável com o observado até à semana 44.

Não foram identificadas novas questões de segurança nesta extensão de estudo com até 4 anos de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como uma subpontuação de Mayo endoscópica de 0 e foi observada inicialmente na semana 8 do estudo UNIFI-I. Na semana 44 do estudo UNIFI-M, foi alcançada em 24% e 29% dos doentes tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas, respetivamente, em comparação com 18% dos doentes no grupo de placebo.

Cicatrização histológica e histo-endoscópica da mucosa

A cicatrização histológica (definida como a infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foi avaliada na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 da UNIFI-M. Na semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de doentes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) em comparação com doentes no grupo placebo (22%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais doentes em cicatrização histológica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) em comparação com placebo (33%).

Um objetivo combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definido como indivíduos com cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 do estudo UNIFI-M. Os doentes que receberam ustecinumab na dose recomendada mostraram melhorias significativas no objetivo da cicatrização da mucosa histo-endoscópica à semana 8 no grupo com ustecinumab (18%) em comparação com o grupo placebo (9%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada significativamente mais em doentes em cicatrização da mucosa histo-endoscópica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelos questionários Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D).

Na semana 8 do estudo UNIFI-I, os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores e clinicamente relevantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D, e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36 e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 em comparação com placebo. Essas melhorias foram mantidas em doentes tratados com ustecinumab no estudo UNIFI-M até à semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi mantida, de forma geral, durante a extensão até à semana 200.

Os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores na produtividade no trabalho do que os doentes que receberam placebo, conforme verificado por maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da atividade, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas com a colite ulcerosa (UC)

Até à semana 8 do estudo UNIFI-I, as proporções de indivíduos com hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa foram significativamente menores para doentes no grupo da dose recomendada de ustecinumab (1,6%, 5/322) em comparação com indivíduos no grupo de placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa dos que receberam ustecinumab na dose de indução recomendada em comparação com 0,6% (2/319) indivíduos no grupo placebo.

Até a semana 44 do estudo UNIFI-M, foi observado um número significativamente inferior de hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa em indivíduos no grupo com ustecinumab combinado (2,0%, 7/348) em comparação com indivíduos do grupo placebo (5,7%, 10/175). Um número inferior de indivíduos no grupo de ustecinumab (0,6%, 2/348) foi submetido a cirurgias

relacionadas com a doença da colite ulcerosa em comparação com doentes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até à semana 44.

Imunogenicidade

Durante o tratamento com ustecinumab podem desenvolver-se anticorpos contra o ustecinumab e a maioria é neutralizante. A formação de anticorpos anti-ustecinumab está associada ao aumento da depuração de ustecinumab em doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa. Não foi observada redução de eficácia. Não existe correlação aparente entre a presença de anticorpos anti-ustecinumab e a ocorrência de reações no local de injeção.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença de Crohn e colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre o uso pediátrico).

Doença de Crohn pediátrica

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em 48 doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg, numa análise interina de um estudo multicêntrico de fase 3 (UNITI-Jr) em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave (definida como uma pontuação do *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI] > 30) até às 52 semanas de tratamento (8 semanas de indução e 44 semanas de tratamento de manutenção). Os doentes incluídos no estudo não tinham respondido adequadamente ou não tinham tolerado a terapêutica biológica anterior ou a terapêutica convencional para a doença de Crohn. O estudo incluiu um tratamento de indução em regime aberto com uma dose intravenosa única de ustecinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver secção 4.2), seguido de um regime de manutenção subcutâneo aleatorizado em dupla ocultação de 90 mg de ustecinumab administrado em intervalos de 8 semanas ou em intervalos de 12 semanas.

Resultados de eficácia

O objetivo primário do estudo foi a remissão clínica à semana 8 de indução (definida como uma pontuação de PCDAI ≤ 10). A proporção de doentes que atingiu a remissão clínica foi de 52,1% (25/48) e é comparável à observada nos estudos de fase 3 com ustecinumab em adultos.

A resposta clínica foi observada logo a partir da semana 3. A proporção de doentes com resposta clínica na semana 8 (definida como uma redução da pontuação de PCDAI > 12,5 pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30) foi de 93,8% (45/48).

A Tabela 8 apresenta as análises dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção.

Tabela 8 Resumo dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção

	90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas N = 23	90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas N = 25	Número total de doentes N = 48
Remissão clínica *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica livre de corticosteroides §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica para doentes que estavam em remissão clínica na semana 8 de indução *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Resposta clínica †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Resposta endoscópica £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* A remissão clínica é definida como pontuação de PCDAI ≤ 10 pontos.

§ A remissão livre de corticosteroides é definida como pontuação de PCDAI ≤ 10 pontos e não receber corticosteroides durante, pelo menos, 90 dias antes da Semana M-44.

† A resposta clínica é definida como uma redução da pontuação de PCDAI ≥ 12,5 pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30.

[‡] A resposta endoscópica é definida como uma redução na pontuação SES-CD de $\geq 50\%$ ou pontuação SES-CD ≤ 2 , em doentes com uma pontuação SES-CD inicial de ≥ 3 .

Ajuste de frequência de administração

Os doentes que entraram no regime de manutenção e tiveram perda de resposta (LOR) com base na pontuação PDAI foram elegíveis para ajuste de dose. Os doentes foram mudados ou do tratamento a cada 12 semanas para a cada 8 semanas ou ficaram no tratamento a cada 8 semanas (*sham adjustment*). Dois doentes foram ajustados para o intervalo de dose mais curto. Destes doentes, 100% (2/2) atingiu remissão clínica 8 semanas após o ajuste de dose.

O perfil de segurança do regime de dose de indução nos dois regimes de dose de manutenção na população pediátrica com peso igual ou superior a 40 kg é comparável com aquele estabelecido na doença de Crohn da população adulta (ver Secção 4.8).

Biomarcadores inflamatórios séricos e fecais

A alteração média em relação aos valores iniciais na semana 44 de manutenção nas concentrações de proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal foi de -11,17 mg/ (24,159) e -538,2 mg/kg (1271,33), respetivamente.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

As pontuações totais do IMPACT-III e de todos os subdomínios (sintomas intestinais, sintomas sistémicos relacionados com a fadiga e bem-estar) demonstraram melhorias clinicamente significativas após 52 semanas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Nos doentes que seguem a dose recomendada de indução intravenosa, a mediana da concentração sérica máxima de ustecinumab, observada 1 hora após a perfusão, foi de 126,1 $\mu\text{g/ml}$ em doentes com doença de Crohn e 127,0 $\mu\text{g/ml}$ em doentes com colite ulcerosa.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase encontra-se dentro do intervalo de 57 a 83 ml/kg .

Biotransformação

Desconhece-se a via metabólica exata do ustecinumab.

Eliminação

A mediana da depuração sistémica (Cl) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase situa-se entre 1,99 e 2,34 ml/dia/kg . A mediana da semivida ($t_{1/2}$) do ustecinumab foi de, aproximadamente, 3 semanas nos doentes com doença de Crohn, psoríase e/ou artrite psoriática ou colite ulcerosa, situando-se entre 15 e 32 dias em todos os estudos na psoríase e artrite psoriática.

Linearidade da dose

A exposição sistémica do ustecinumab (C_{max} e AUC) aumentou de uma forma aproximadamente proporcional à dose após uma administração única intravenosa de doses situadas no intervalo entre 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg .

Populações especiais

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal ou afeção hepática. Não foram realizados estudos específicos com ustecinumab por via intravenosa em doentes idosos ou pediátricos com peso inferior a 40 kg.

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, a variabilidade da depuração do ustecinumab foi afetada pelo peso corporal, nível sérico de albumina, sexo, e estado de anticorpos a ustecinumab, embora o peso corporal tenha sido a principal covariável que afetou o volume de distribuição. Adicionalmente na doença de Crohn, a depuração foi afetada pela Proteína C Reativa, estado de

falência ao antagonista do TNF, raça (asiático *versus* não-asiático). O impacto destas covariáveis situou-se dentro de $\pm 20\%$ do valor normal ou de referência do respetivo parâmetro farmacocinético, assim, o ajuste da dose não é necessário para estas covariáveis. A utilização concomitante de imunomoduladores não teve um impacto significativo na distribuição do ustecinumab.

Regulação enzimática do CYP450

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados num estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, que demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23, em concentrações de 10 ng/ml não alteraram a atividade enzimática humana do CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4; ver secção 4.5).

Foi conduzido um estudo de interação medicamentosa, aberto, de fase 1, o Estudo CNTO1275CRD1003, para avaliar o efeito de ustecinumab na atividade enzimática do citocromo P450 após indução e dose de manutenção em doentes com doença de Crohn ativa (n=18). Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição de cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando utilizados concomitantemente com ustecinumab à dose recomendada aprovada em doentes com doença de Crohn (ver secção 4.5).

População pediátrica

As concentrações séricas de ustecinumab em doentes com doença de Crohn pediátrica com peso igual ou superior a 40 kg, tratados com a dose recomendada baseada no peso, foram geralmente comparáveis às observadas na população adulta com doença de Crohn tratada com a dose de adulto com base no peso.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais (ex. toxicidade de órgãos) para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, incluindo avaliações de farmacologia de segurança. Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em macacos *cynomolgus*, não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade masculina nem anomalias congénitas ou toxicidade de desenvolvimento. Não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade feminina utilizando um anticorpo análogo à IL-12/23 em ratos.

Os níveis de dose em estudos em animais eram, aproximadamente, 45 vezes superiores à maior dose equivalente a ser administrada em doentes com psoríase e deram origem a concentrações séricas máximas em macacos que eram mais de 100 vezes superiores às observadas no ser humano.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ustecinumab devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a proteína IL-12/23 p40 de roedores.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

EDTA sal dissódico di-hidratado (E385)
L-histidina
Monocloridrato de L-histidina mono-hidratado
L-metionina
Polissorbato 80 (E433)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos. STELARA apenas pode ser diluído com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). STELARA não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Não congelar.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 8 horas a 15-25°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição evite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, a duração e as condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C- 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

26 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I de 30 ml, fechado com uma rolha revestida com borracha de butilo. STELARA está disponível numa embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução no frasco para injetáveis de STELARA não deve ser agitada. A solução deve ser inspecionada visualmente em relação à presença de pequenas partículas ou de descoloração antes da administração. A solução é transparente, incolor a amarela clara. O medicamento não deve ser utilizado se a solução apresentar descoloração ou turvação, ou se estiverem presentes pequenas partículas estranhas.

Diluição

STELARA concentrado para solução para perfusão deve ser diluído e preparado por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

1. Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de STELARA necessários com base no peso do doente (ver secção 4.2, Tabela 1). Cada frasco para injetáveis de 26 ml de STELARA contém 130 mg de ustecinumab. Utilizar apenas frascos para injetáveis de STELARA completos.
2. Retirar e descartar um volume da solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) a partir do saco de perfusão de 250 ml, igual ao volume de STELARA a ser adicionado. (rejeite 26 ml de cloreto de sódio por cada frasco para injetáveis de STELARA necessário, para 2 frascos para injetáveis rejeite 52 ml, para 3 frascos para injetáveis rejeite 78 ml, para 4 frascos para injetáveis rejeite 104 ml)
3. Retirar 26 ml de STELARA de cada frasco para injetáveis necessário e adicione-o ao saco de perfusão de 250 ml. O volume final no saco de perfusão deve ser de 250 ml. Misturar suavemente.
4. Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não utilizar se observar partículas visivelmente opacas, descoloração ou partículas estranhas.

5. Administrar a solução diluída ao longo de um período de, pelo menos, uma hora. Uma vez diluída, a perfusão deve ser completada dentro de 8 horas após a diluição no saco de perfusão.
6. Utilizar apenas um sistema de perfusão com um filtro em linha apirogénico, com baixa ligação às proteínas e estéril (tamanho dos poros de 0,2 micrómetros).
7. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/494/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2009
Data da última renovação: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

STELARA 45 mg solução injetável
STELARA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia
STELARA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

STELARA 45 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 45 mg de ustecinumab.

STELARA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 45 mg de ustecinumab.

STELARA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 90 mg de ustecinumab.

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ anti interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

STELARA 45 mg solução injetável

Solução injetável.

STELARA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável.

STELARA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável.

A solução é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas

STELARA é indicado no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) ou PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas pediátrica

STELARA é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em crianças e doentes adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos, que são inadequadamente controlados por, ou são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas ou fototerapias (ver secção 5.1).

Artrite psoriática (AP)

STELARA, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada (ver secção 5.1).

Doença de Crohn no adulto

STELARA está indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α .

Doença de Crohn pediátrica

STELARA está indicado para o tratamento de doença de Crohn ativa moderada a grave em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg que apresentaram uma resposta inadequada ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

Colite Ulcerosa

STELARA está indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

4.2 Posologia e modo de administração

STELARA deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento das doenças para as quais STELARA é indicado.

Posologia

Psoríase em placas

A posologia recomendada de STELARA consiste numa dose inicial de 45 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas.

A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.

Doentes com peso corporal > 100 kg

Em doentes com peso corporal > 100 kg a dose inicial é de 90 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 90 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas. Nestes doentes, a dose de 45 mg também demonstrou ser eficaz. No entanto, a administração de 90 mg resultou numa maior eficácia (ver secção 5.1, Tabela 4).

Artrite psoriática (AP)

A posologia recomendada de STELARA consiste numa dose inicial de 45 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas. Em alternativa, em doentes com peso corporal > 100 kg, poderá ser administrada uma dose de 90 mg.

A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

Compromisso renal e afeção hepática

STELARA não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de STELARA em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou em crianças com artrite psoriática com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Psoríase em placas pediátrica (idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada de STELARA com base no peso corporal é apresentada na tabela abaixo (Tabelas 1 e 2). STELARA deve ser administrado nas Semanas 0 e 4, posteriormente a cada 12 semanas.

Tabela 1 Dose recomendada de STELARA para a psoríase pediátrica

Peso corporal no momento da administração	Dose Recomendada
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Para calcular o volume de injeção (ml) para doentes < 60 kg, utilizar a seguinte fórmula: peso corporal (kg) x 0,0083 (ml/kg) ou consultar Tabela 2. O volume calculado deve ser arredondado para o mais próximo de 0,01 ml e administrado utilizando uma seringa graduada de 1 ml. Está disponível um frasco para injetáveis de 45 mg para doentes pediátricos que necessitem de receber menos do que a dose total de 45 mg.

Tabela 2 Volumes de injeção de STELARA para doentes com psoríase pediátrica < 60 kg

Peso corporal no momento da administração (kg)	Dose (mg)	Volume de injeção (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35

43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 28 semanas de tratamento.

Adultos

Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

No regime de tratamento, a primeira dose de STELARA é administrada por via intravenosa. Para a posologia do regime de administração intravenoso, ver secção 4.2 do RCM de STELARA 130 mg concentrado para solução para perfusão.

A primeira administração subcutânea de 90 mg de STELARA deve ocorrer na semana 8 após a dose intravenosa. Para as seguintes, recomenda-se uma administração em intervalos de 12 semanas.

Os doentes que não apresentam uma resposta adequada às 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea nesta altura (ver secção 5.1).

Os doentes que perdem a resposta com a administração em intervalos de 12 semanas podem beneficiar de um aumento da frequência de administração para intervalos de 8 semanas (ver secção 5.1, secção 5.2).

Os doentes podem subsequentemente receber uma administração em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas conforme a decisão clínica (ver secção 5.1).

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não apresentam qualquer evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução intravenosa ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas.

O tratamento com imunomoduladores e/ou corticosteroides pode continuar durante o tratamento com STELARA. Nos doentes que responderam ao tratamento com STELARA, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com os cuidados de referência.

Na doença de Crohn ou Colite Ulcerosa, se a terapêutica for interrompida, o reinício do tratamento com uma administração subcutânea em intervalos de 8 semanas é considerado seguro e eficaz.

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

Compromisso renal e afeção hepática

STELARA não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População pediátrica

Doença de Crohn pediátrica (doentes com peso igual ou superior a 40 kg)

No regime de tratamento, a primeira dose de STELARA é administrada por via intravenosa. Para a posologia do regime de administração intravenoso, ver secção 4.2 do RCM de STELARA 130 mg concentrado para solução para perfusão.

A primeira administração subcutânea de 90 mg de STELARA deve ocorrer na semana 8 após a dose intravenosa. Para as seguintes, recomenda-se uma administração em intervalos de 12 semanas.

Os doentes que perdem a resposta com a administração em intervalos de 12 semanas podem beneficiar de um aumento da frequência de administração para intervalos de 8 semanas (ver secção 5.1, secção 5.2).

Os doentes podem subsequentemente receber uma administração em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas conforme a decisão clínica (ver secção 5.1).

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não apresentam qualquer evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução intravenosa ou 16 semanas após o ajuste da dose.

O tratamento com imunomoduladores, compostos de 5-ácido aminossalicílico (5-ASA), antibióticos e/ou corticosteroides pode continuar durante o tratamento com STELARA. Nos doentes que responderam ao tratamento com STELARA, estes medicamentos podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com os cuidados de referência.

A segurança e eficácia de STELARA no tratamento da doença de Crohn em doentes pediátricos com peso inferior a 40 kg e colite ulcerosa em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

STELARA 45 mg em frascos para injetáveis ou 45 mg e 90 mg em seringas pré-cheias destina-se apenas a administração por via subcutânea. Se possível, devem ser evitadas as áreas da pele com lesões de psoríase.

Após treino apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde podem injetar STELARA se o médico considerar adequado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento adequado dos doentes. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde devem ser instruídos a injetar a quantidade prescrita de STELARA de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

Para instruções adicionais sobre o modo de preparação e precauções especiais de manuseamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa clinicamente relevante (p.e., tuberculose ativa; ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Infeções

O ustecinumab pode ter potencial para aumentar o risco de infeções e reativar infeções latentes. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, foram observadas infeções bacterianas, fúngicas e virais graves em doentes tratados com STELARA (ver secção 4.8).

Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com ustecinumab, incluindo reativação da tuberculose, outras infeções bacterianas oportunistas (incluindo infeção micobacteriana atípica, meningite por *Listeria*, pneumonia por *Legionella* e nocardiose), infeções fúngicas oportunistas, infeções virais oportunistas (incluindo encefalite por herpes simplex 2) e infeções parasitárias (incluindo toxoplasmose ocular).

Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de STELARA em doentes com infeção crónica ou história de infeção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com STELARA, os doentes devem ser avaliados em relação a infeção por tuberculose. STELARA não pode ser administrado em doentes com tuberculose ativa (ver secção 4.3). O tratamento para a tuberculose latente deve ser iniciado antes de se administrar STELARA. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de STELARA, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um curso de terapêutica adequado. Os doentes em tratamento com STELARA devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e STELARA não deverá ser administrado até resolução da infeção.

Doenças malignas

Imunossuppressores como o ustecinumab têm potencial para aumentar o risco de doença maligna. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, alguns doentes tratados com STELARA desenvolveram doenças malignas cutâneas e não cutâneas (ver secção 4.8). O risco de doença maligna pode ser maior em doentes com psoríase que tenham sido tratados com outros biológicos durante o curso da sua doença.

Não foram realizados estudos incluindo doentes com história de doença maligna ou em que fosse continuado o tratamento em doentes que desenvolveram doença maligna durante a terapêutica com STELARA. Deste modo, recomenda-se precaução ao considerar a utilização de STELARA nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com história médica de terapêutica imunossupressora prolongada ou com história de tratamento PUVA, devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de cancro da pele (ver secção 4.8).

Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória

Sistémica

Foram relatadas reações de hipersensibilidade graves no período pós comercialização, em alguns casos, vários dias após o tratamento. Ocorreram anafilaxia e angioedema. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída uma terapêutica apropriada e a administração de STELARA deve ser imediatamente interrompida (ver secção 4.8).

Respiratória

Foram relatados casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica, e pneumonia em organização não infecciosa durante a utilização no período pós-aprovação de ustecinumab. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispneia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi notificada melhoria após a descontinuação do ustecinumab e também, em alguns casos, administração de corticosteróides. Caso a infeção tenha

sido excluída e o diagnóstico confirmado, descontinuar o tratamento com ustecinumab e instituir tratamento adequado (ver secção 4.8).

Acontecimentos cardiovasculares

Num estudo observacional de pós-comercialização, foram observados acontecimentos cardiovasculares, incluindo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral, em doentes com psoríase expostos a STELARA. Os fatores de risco de doença cardiovascular devem ser avaliados regularmente durante o tratamento com STELARA.

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha da seringa pré-cheia de STELARA é fabricada a partir de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

Vacinações

Recomenda-se que vacinas de vírus vivos ou vacinas de bactérias vivas, tais como Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), não sejam administradas simultaneamente com STELARA. Não foram realizados estudos específicos em doentes que tenham recebido recentemente vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas. Não estão disponíveis dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes em tratamento com STELARA. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com STELARA deve ser interrompido durante, pelo menos, 15 semanas após a última dose, podendo ser retomado, pelo menos, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar o Resumo das Características do Medicamento específico para a vacina para obter informação adicional e orientação sobre a utilização concomitante de agentes imunossuppressores pós-vacinação.

A administração de vacinas vivas (tais como a BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.5 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Os doentes em tratamento com STELARA podem receber vacinas inativas ou não-vivas concomitantemente.

O tratamento prolongado com STELARA não suprime a resposta imunitária humoral ao polissacárido do pneumococos nem a vacinas do tétano (ver secção 5.1).

Terapêutica imunossupressora concomitante

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de STELARA em associação com agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de STELARA. Nos estudos na doença de Crohn e da colite ulcerosa, o uso concomitante de imunossuppressores e corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de STELARA. Recomenda-se precaução ao considerar a utilização concomitante de outros agentes imunossuppressores e STELARA ou quando se substitui a terapêutica com um imunossupressor biológico por STELARA (ver secção 4.5).

Imunoterapia

STELARA não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alérgica. Não se sabe se STELARA pode afetar a imunoterapia alérgica.

Reações cutâneas graves

Em doentes com psoríase, foi notificada dermatite exfoliativa após tratamento com ustecinumab (ver secção 4.8). Os doentes com psoríase em placas podem desenvolver psoríase eritrodérmica, com sintomas que podem ser clinicamente indistinguíveis da dermatite exfoliativa, como parte do curso natural da doença. Como parte da monitorização da psoríase do doente, os médicos devem estar atentos para os sintomas da psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa. Se estes sintomas

ocorrerem, deve ser instituída a terapêutica adequada. STELARA deve ser interrompido se houver suspeita de uma reação medicamentosa.

Doenças relacionadas com lúpus

Foram notificados casos de doenças relacionadas com lúpus em doentes tratados com ustecinumab, incluindo lúpus eritematoso cutâneo e síndrome do tipo lúpus. Se ocorrerem lesões, especialmente em áreas da pele expostas ao sol ou se acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar atendimento médico imediato. Se for confirmado o diagnóstico de doença relacionada com lúpus, o tratamento com ustecinumab deve ser interrompido e deve ser iniciado o tratamento adequado.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança de STELARA, nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com STELARA, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos em indicações aprovadas, embora o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não seja suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente, em comparação com os doentes mais jovens.

Deve ter-se precaução no tratamento dos idosos, porque, em geral, há uma maior incidência de infeções nesta população de doentes.

Polissorbato 80

STELARA contém 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ou 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com STELARA.

A administração de vacinas vivas (tais como a BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Na análise farmacocinética populacional dos estudos de fase 3, foi avaliado o efeito dos medicamentos concomitantes mais frequentemente utilizados em doentes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre a farmacocinética do ustecinumab. Não se verificaram indícios de interação com estes medicamentos concomitantes. A base para esta análise consistiu no facto de, pelo menos, 100 doentes (> 5% da população estudada) terem sido tratados concomitantemente com estes medicamentos durante, pelo menos, 90% do período de estudo. A farmacocinética do ustecinumab não foi impactada pela associação com MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroides orais em doentes com artrite psoriática, doença de Crohn ou colite ulcerosa, ou exposição prévia a agentes anti-TNF em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn ou por exposição prévia a biológicos (isto é, agentes anti-TNF α e/ou vedolizumab) em doentes com colite ulcerosa.

Os resultados de um estudo *in vitro* e de um estudo de fase 1 em indivíduos com doença de Crohn ativa não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos CYP450 (ver secção 5.2).

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de STELARA em associação com outros agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de STELARA. Nos estudos na doença de Crohn e colite ulcerosa, o uso concomitante de imunossuppressores e corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de STELARA. (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição a STELARA com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gravidezes expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um aumento do risco de malformações congénitas maiores no recém-nascido.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de STELARA durante a gravidez.

O ustecinumab atravessa a placenta e foi detetado no soro de lactentes nascidos de doentes do sexo feminino tratadas com ustecinumab durante a gravidez. Desconhece-se o impacto clínico deste facto, no entanto, o risco de infeção em lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab pode estar aumentado após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.5). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Amamentação

As informações limitadas disponíveis na literatura publicada sugerem que o ustecinumab é excretado no leite materno em quantidades muito reduzidas. Desconhece-se se ustecinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de ustecinumab para reações adversas em lactentes, a decisão de interromper a amamentação durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento ou de interromper a terapêutica com STELARA tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com STELARA para a mulher.

Fertilidade

O efeito de ustecinumab na fertilidade humana não foi avaliado (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de STELARA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (> 5%) nas fases controladas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa tratadas com ustecinumab foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada de natureza ligeira e não foi necessária a interrupção do tratamento em estudo. As reações adversas mais graves reportadas para STELARA foram reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia (ver secção 4.4). O perfil de segurança global foi semelhante nos doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa.

Lista tabelar das reações adversas

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição em adultos a ustecinumab em 14 estudos de Fase 2 e Fase 3 envolvendo 6710 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática, 1749 com doença de Crohn e 826 doentes com colite ulcerosa). Isto inclui exposição a STELARA durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa durante, pelo menos, 6 meses (4577 doentes) ou, pelo menos, 1 ano (3648 doentes). Um total de 2194 doentes com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerosa foram expostos durante, pelo menos, 4 anos enquanto 1148 doentes com psoríase ou doença de Crohn foram expostos durante, pelo menos, 5 anos.

A Tabela 3 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, assim como as reações reportadas durante a experiência pós-comercialização. As reações adversas são classificadas pela classe de sistemas de órgãos e por frequência, utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3 Lista das reações adversas

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência: Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes: Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infeção das vias respiratórias inferiores, infeção viral do trato respiratório superior, infeção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Rara: Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia, angioedema)
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes: Depressão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: Tonturas, cefaleias Pouco frequentes: Paralisia facial
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes: Dor orofaríngea Pouco frequentes: Congestão nasal Raros: Alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica Muito raros: Pneumonia em organização*
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Diarreia, náuseas, vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: Prurido Pouco frequentes: Psoríase pustular, exfoliação cutânea, acne Raros: Dermatite exfoliativa, vasculite de hipersensibilidade Muito raros: Penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso cutâneo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: Dorsalgia, mialgia, artralgia Muito raros: Síndrome do tipo lúpus

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: Fadiga, eritema no local de injeção, dor no local da injeção Pouco frequentes: Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, hematoma, induração, edema e prurido), astenia
--	---

* Ver secção 4.4. Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Em estudos controlados por placebo em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa, as taxas de infeção ou de infeção grave foram semelhantes entre os doentes tratados com ustecinumab e os doentes tratados com placebo. Na fase controlada por placebo destes estudos clínicos, a taxa de infeção foi de 1,36 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e de 1,34 nos doentes tratados com placebo. As infeções graves ocorreram numa taxa de 0,03 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (30 infeções graves em 930 doente-anos de seguimento) e de 0,03 nos doentes tratados com placebo (15 infeções graves em 434 doente-anos de seguimento) (ver secção 4.4).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa representando 15 227 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; q,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. A taxa de infeção foi de 0,85 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (289 infeções graves em 15 227 doente-anos de seguimento) e as infeções graves notificadas incluíram pneumonia, abcesso anal, celulite, diverticulite, gastroenterite e infeções virais.

Nos estudos clínicos, os doentes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Doenças malignas

Na fase controlada por placebo dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, a incidência de doenças malignas, excluindo o cancro de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (1 doente em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,23 nos doentes tratados com placebo (1 doente em 434 doente-anos de seguimento). A incidência de cancro de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (4 doentes em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,46 nos doentes tratados com placebo (2 doentes em 433 doente-anos de seguimento).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15 205 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 76 doentes em 15 205 doente-anos de seguimento (incidência de 0,50 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab). A incidência de doenças malignas relatadas em doentes tratados com ustecinumab foi comparável à incidência expectável na população em geral (rácio de incidência padronizado = 0,94 [intervalo de confiança de 95%: 0,73, 1,18], ajustada por idade, género e raça). As doenças malignas mais frequentemente observadas, para além do cancro de pele não melanoma, foram os cancros da próstata, melanoma, colo-retal e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,46 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (69 doentes em 15 165 doente-anos de seguimento). A taxa de doentes com carcinoma espinocelular versus carcinoma basocelular (3:1) é comparável à taxa expectável na população em geral (ver secção 4.4).

Reações de hipersensibilidade

Na fase controlada dos estudos clínicos na psoríase e na artrite psoriática com ustecinumab, observou-se a ocorrência quer de erupção cutânea, quer de urticária em < 1% dos doentes (ver secção 4.4).

População pediátrica

Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas

A segurança de ustecinumab foi estudada em dois estudos de fase 3 em doentes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave. O primeiro estudo envolveu 110 doentes com idade entre os 12 e os 17 anos tratados até 60 semanas e o segundo estudo envolveu 44 doentes com idade entre os 6 e os 11 anos tratados até 56 semanas. Em geral, os acontecimentos adversos notificados nestes dois estudos com dados de segurança até 1 ano foram semelhantes aos observados em estudos anteriores em adultos com psoríase em placas.

Doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg com doença de Crohn

A segurança de ustecinumab foi estudada num estudo de fase 1 e num estudo de fase 3 em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave até à semana 240 e à semana 52, respetivamente. No geral, o perfil de segurança nesta coorte (n = 71) foi semelhante ao observado em estudos anteriores em adultos com doença de Crohn.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas até 6 mg/kg, por via intravenosa, em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossupressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC05

Mecanismo de ação

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL) -12 e IL-23. O ustecinumab inibe a bioatividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12Rβ1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustecinumab não se liga à IL-12 ou à IL-23 quando estas se encontram já ligadas aos recetores IL-12Rβ1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustecinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células com recetores da IL-12 e/ou da IL-23. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células ativadas por antígenos, tais como macrófagos e células

dendríticas, e ambas as citocinas participam em funções imunitárias; a IL-12 estimula as células *natural killer* (NK) e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T *helper* 1 (Th1), a IL-23 induz a via T *helper* 17 (Th17). No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase, a artrite psoriática, a doença de Crohn e a colite ulcerosa.

Através da ligação à subunidade partilhada da proteína p40 da IL-12 e IL-23, o ustecinumab pode exercer o seu efeito clínico sobre a psoríase, a artrite psoriática, a doença de Crohn e a colite ulcerosa através da interrupção das vias das citocinas Th1 e Th17, ambas essenciais para a patologia destas doenças.

Em doentes com doença de Crohn, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios incluindo a Proteína C Reativa (PCR) e a calprotectina fecal durante a fase de indução, os quais foram mantidos durante a fase de manutenção. A PCR foi avaliada durante a extensão do estudo e as reduções observadas durante a manutenção foram, de forma geral, sustentadas até à semana 252.

Nos doentes com colite ulcerosa, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR e a calprotectina fecal durante a fase de indução, que foram mantidos ao longo da fase de manutenção e extensão do estudo até à semana 200.

Imunização

Durante a extensão a longo prazo do Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2), os doentes adultos tratados com STELARA por, pelo menos, 3,5 anos desenvolveram respostas de anticorpos quer ao polissacárido do pneumococos quer à vacina do tétano, semelhantes ao grupo de controlo sujeito a tratamento não sistémico da psoríase. Proporções semelhantes de doentes adultos desenvolveram níveis protetores de anticorpos anti-pneumococos e anti-tétano e os títulos de anticorpos foram similares entre os doentes tratados com STELARA e doentes controlo.

Eficácia clínica

Psoríase em placas (Adultos)

A segurança e a eficácia de ustecinumab foram avaliadas em 1996 doentes em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com psoríase em placas, moderada a grave e que eram candidatos a fototerapia ou a terapêutica sistémica. Adicionalmente, um estudo aleatorizado, com avaliação cega, controlado por comparador ativo, comparou ustecinumab e etanercept em doentes com psoríase em placas moderada a grave, que apresentavam uma resposta inadequada, intolerância, ou contraindicação, à utilização de ciclosporina, MTX ou PUVA.

O Estudo da Psoríase 1 (PHOENIX 1) avaliou 766 doentes. Cinquenta e três por cento destes doentes não respondiam, eram intolerantes, ou tinham uma contraindicação para outra terapêutica sistémica. Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4 e continuaram a receber a mesma dose em intervalos de 12 semanas. Os doentes aleatorizados para receberem placebo nas Semanas 0 e 4 passaram para o grupo tratado com ustecinumab (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16, tendo continuado a receber a mesma dose em intervalos de 12 semanas. Os doentes originalmente aleatorizados para receberem ustecinumab que atingiram uma resposta de 75 no *Psoriasis Area and Severity Index* (uma melhoria na área de psoríase e índice de gravidade (PASI) de, pelo menos, 75% relativamente ao valor basal) em ambas as Semanas 28 e 40 foram realeatorizados para receberem STELARA cada 12 semanas ou para receberem placebo (i.e., abandono da terapêutica). Os doentes que foram realeatorizados para receberem placebo na Semana 40 reiniciaram ustecinumab no seu regime posológico original quando apresentaram uma perda de, pelo menos, 50% na sua melhoria do índice PASI obtida na Semana 40. Todos os doentes foram seguidos até 76 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2) avaliou 1230 doentes. Sessenta e um por cento destes doentes eram não respondedores, intolerantes, ou tinham uma contraindicação para outra terapêutica sistémica.

Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4, seguidas de uma dose adicional na semana 16. Os doentes aleatorizados para receberem placebo nas Semanas 0 e 4 passaram para o grupo tratado com ustecinumab (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16. Todos os doentes foram seguidos até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo da Psoríase 3 (ACCEPT) avaliou 903 doentes com psoríase moderada a grave que responderam inadequadamente, foram intolerantes, ou tinham contraindicação para outra terapêutica sistémica, e comparou a eficácia de ustecinumab e etanercept e avaliou a segurança de ustecinumab e etanercept. Durante as 12 semanas da fase do estudo controlada por comparador ativo, os doentes foram aleatorizados para receberem etanercept (50 mg, duas vezes por semana), ustecinumab 45 mg nas Semanas 0 e 4, ou ustecinumab 90 mg nas Semanas 0 e 4.

As características iniciais da doença eram geralmente consistentes entre todos os grupos de tratamento nos Estudos da Psoríase 1 e 2 apresentando uma mediana de pontuação inicial do índice PASI de 17 a 18, uma mediana inicial da Área de Superfície Corporal (BSA) ≥ 20 , e uma mediana do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) situado entre 10 e 12. Aproximadamente um terço (Estudo da Psoríase 1) e um quarto (Estudo da Psoríase 2) dos indivíduos apresentavam Artrite Psoriática (AP). Foram igualmente observados níveis similares de gravidade da doença no Estudo da Psoríase 3.

O parâmetro de avaliação primário nestes estudos foi a proporção de doentes que alcançaram uma resposta no índice de PASI 75 desde a avaliação inicial na Semana 12 (ver Tabelas 4 e 5).

Tabela 4 Resumo da resposta clínica no Estudo da Psoríase 1 (PHOENIX 1) e no Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2)

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

^a p < 0,001 para ustecinumab 45 mg ou 90 mg em comparação com o placebo (PBO).

^b PGA = Avaliação global efetuada pelo médico

Tabela 5 Resumo da resposta clínica na Semana 12 no Estudo da Psoríase 3 (ACCEPT)

	Estudo da Psoríase 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg duas vezes por semana)	Ustecinumab 2 doses (Semana 0 e Semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de doentes aleatorizados	347	209	347
N.º de respostas PASI 50 (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
N.º de respostas PASI 75 (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
N.º de respostas PASI 90 (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
N.º de PGA (%) mínima ou ausente	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Número de doentes ≤ 100 kg	251	151	244
N.º de respostas PASI 75 (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de doentes > 100 kg	96	58	103
N.º de respostas PASI 75 (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 para ustecinumab 45 mg ou 90 mg em comparação com etanercept.

^b p = 0,012 para ustecinumab 45 mg em comparação com etanercept

No Estudo da Psoríase 1, a manutenção de uma resposta PASI 75 foi significativamente superior com a continuação da terapêutica em comparação com a retirada do tratamento (p < 0,001). Resultados semelhantes foram observados com cada uma das doses de ustecinumab. No ano 1 (semana 52), 89% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75 em comparação com 63% dos doentes realeatorizados para placebo (retirada do tratamento) (p < 0,001). Aos 18 meses (semana 76), 84% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75 em comparação com 19% dos doentes realeatorizados para placebo (retirada do tratamento). Aos 3 anos (semana 148), 82% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75. Aos 5 anos (semana 244), 80% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75.

Nos doentes realeatorizados para receberem placebo, e que reiniciaram o seu regime de tratamento original com ustecinumab após perda de ≥ 50% da melhoria de 85% no índice PASI, recuperaram a resposta PASI 75 nas 12 semanas após o reinício da terapêutica.

No Estudo da Psoríase 1, nas semanas 2 e 12, foi demonstrada melhoria significativa do DLQI relativamente aos valores iniciais em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo. A melhoria foi mantida até à Semana 28. À semelhança, foi observada melhoria significativa nas Semanas 4 e 12 do Estudo da Psoríase 2 e mantida até à Semana 24. No Estudo da Psoríase 1, a melhoria da psoríase ungueal (*Nail Psoriasis Severity Index*), nas pontuações sumárias dos componentes físicos e mentais do SF-36 e na Escala Visual Analógica (EVA) para prurido, foi também significativa em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo. No Estudo da Psoríase 2, a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e o *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) apresentaram também melhoria significativa em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo.

Artrite psoriática (AP) (Adultos)

O ustecinumab tem demonstrado melhorar os sinais e sintomas, a função física e a qualidade de vida relacionada com a saúde, e reduzir a taxa de progressão de dano das articulações periféricas em doentes adultos com AP ativa.

A segurança e eficácia de ustecinumab foi avaliada em 927 doentes em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com artrite psoriática (com ≥ 5 articulações tumefactas e ≥ 5 articulações dolorosas), apesar da terapêutica com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e da terapêutica com medicamentos anti-reumáticos

modificadores da doença (DMARDs). Nestes estudos, os doentes tiveram o diagnóstico de AP pelo menos 6 meses antes. Foram incluídos doentes com cada subtipo de AP, incluindo artrite poliarticular, sem evidência de nódulos reumatóides (39%), espondilite com artrite periférica (28%), artrite assimétrica periférica (21%), envolvimento interfalângico distal (12%) e artrite mutilante (0,5%). No início dos estudos, mais de 70% e 40% dos doentes apresentaram entesites e dactilites, respetivamente. Os doentes foram aleatorizados para receber tratamento com ustecinumab 45 mg, 90 mg, ou placebo por via subcutânea nas Semanas 0 e 4, seguidas de doses em intervalos de 12 semanas. Aproximadamente 50% dos doentes continuaram com doses estáveis de MTX (≤ 25 mg/semana).

No Estudo 1 da AP (PSUMMIT I) e no Estudo 2 da AP (PSUMMIT II), 80% e 86% dos doentes, respetivamente, tinham sido previamente tratados com DMARDs. No Estudo 1 não foi permitido o tratamento prévio com agentes anti-fator de necrose tumoral (TNF). No Estudo 2, a maioria dos doentes (58%, n = 180) foram previamente tratados com um ou mais agentes anti-TNF, dos quais mais de 70% descontinuaram o tratamento anti-TNF pela ausência de eficácia ou intolerância, em qualquer momento.

Sinais e sintomas

O tratamento com ustecinumab resultou em melhorias significativas nas medidas de atividade da doença em comparação com placebo, na Semana 24. O parâmetro de avaliação primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta de 20 pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology (ACR)*) na Semana 24. Os principais resultados da eficácia são apresentados abaixo, na Tabela 6.

Tabela 6 Número de doentes que alcançaram resposta clínica nos Estudos 1 da Artrite psoriática (PSUMMIT I) e no Estudo 2 (PSUMMIT II), na Semana 24

	Estudo 1 da Artrite psoriática			Estudo 2 da Artrite psoriática		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Nº de doentes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Resposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Resposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Resposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Nº de doentes com BSA $\geq 3\%$^d</i>	146	145	149	80	80	81
Resposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Resposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Respostas combinadas PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Nº de doentes com ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Resposta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Nº de doentes com BSA $\geq 3\%$^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 response, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nº de doentes com > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Resposta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Nº de doentes com BSA $\geq 3\%$^d</i>	41	40	38	26	22	24
Resposta 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 Número de doentes com psoríase cutânea com envolvimento $\geq 3\%$ da Área Superfície Corporal (BSA), no início do estudo.

As respostas ACR 20, 50 e 70 continuaram a melhorar ou foram mantidas até à semana 52 (Estudos 1 e 2 da AP) e até à semana 100 (Estudo 1 da AP). Na semana 100 do Estudo 1 da AP, as respostas ACR 20 alcançadas foram 57% e 64%, para 45 mg e 90 mg, respetivamente. Na semana 52 do Estudo 2 da AP, as respostas ACR 20 alcançadas foram 47% e 48%, para 45 mg e 90 mg, respetivamente.

Na semana 24, a proporção de doentes que atingiram os critérios de resposta modificados para a AP (PsARC) também foi significativamente maior nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo. As respostas PsARC foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Na Semana 24, a maior proporção de doentes tratados com ustecinumab que tinha espondilite com artrite periférica como forma de apresentação primária, demonstrou melhorias de 50 a 70 por cento nos critérios do *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação com placebo.

As respostas observadas nos grupos tratados com ustecinumab foram semelhantes nos doentes que receberam e nos que não receberam concomitantemente MTX, e foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Os doentes previamente tratados com agentes anti-TNF que receberam ustecinumab alcançaram uma maior resposta na Semana 24 do que os doentes que receberam placebo (a resposta ACR 20 na Semana 24 para 45 mg e 90 mg foi de 37% e 34%, respetivamente, em comparação com placebo 15%; $p < 0,05$), e as respostas foram mantidas durante a semana 52.

Na Semana 24 do Estudo 1 observaram-se melhorias significativas nas pontuações de dactilites e entesites nos grupos de ustecinumab em comparação com o placebo nos doentes com entesites e/ou dactilites basais. Na semana 24 do Estudo 2 da AP, observaram-se melhorias significativas na pontuação da entesite e melhorias numéricas (estatisticamente não significativas) na pontuação da dactilite no grupo de ustecinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) em comparação com placebo. As melhorias na pontuação da entesite e na pontuação da dactilite foram mantidas durante as semanas 52 e 100.

Resposta radiográfica

Os danos estruturais em ambas as mãos e pés foram expressos pela alteração na pontuação total da escala Sharp modificada por van der Heijde (pontuação vdH-S), modificada para AP através da adição de articulações interfalângicas distais da mão, em comparação com o valor basal. Foi realizada uma análise integrada, pré-especificada, combinando dados a partir de 927 indivíduos em ambos os Estudos da AP 1 e 2. O ustecinumab demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de progressão dos danos estruturais em comparação com placebo, conforme medido pela alteração desde os valores iniciais até à semana 24, na pontuação vdH-S total modificada (média \pm DP da pontuação foi de $0,97 \pm 3,85$ no grupo placebo, em comparação com $0,40 \pm 2,11$ e $0,39 \pm 2,40$ nos grupos de ustecinumab 45 mg ($p < 0,05$) e 90 mg ($p < 0,001$), respetivamente). Este efeito foi impulsionado pelo Estudo 1 da AP. O efeito é considerado demonstrado, independentemente da utilização concomitante de MTX, e foi mantido durante as semanas 52 (análise integrada) e 100 (Estudo 1 da AP).

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

Na Semana 24, os doentes tratados com ustecinumab apresentaram melhorias significativas na função física, avaliada pelo *Disability Index do Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI). Em relação aos valores iniciais, a proporção de doentes que alcançaram uma melhoria clinicamente significativa $\geq 0,3$ no índice de incapacidade do HAQ, foi também significativamente maior nos grupos de ustecinumab, quando comparado com placebo. Em relação aos valores iniciais, as melhorias nos valores do HAQ-DI foram mantidas durante as semanas 52 e 100.

Na Semana 24, verificaram-se melhorias significativas dos valores do DLQI nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo, e foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Na Semana 24 do Estudo 2 da AP verificou-se uma melhoria significativa dos valores da *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo. A proporção de doentes que alcançaram melhorias clinicamente significativas da fadiga (4 pontos na FACIT-F) foi também significativamente maior no grupo de ustecinumab em comparação com placebo. As melhorias nas pontuações da FACIT foram mantidas durante a semana 52.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com artrite idiopática juvenil (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

Psoríase em placas pediátrica

Ustecinumab demonstrou melhorar os sinais e sintomas, e a qualidade de vida relacionada com a saúde nos doentes pediátricos com psoríase em placas com idade igual e superior a 6 anos.

Doentes adolescentes (12–17 anos)

A eficácia de ustecinumab foi estudada em 110 doentes pediátricos com idade entre os 12 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave num estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (CADMUS). Os doentes foram aleatorizados para receber placebo (n = 37), ou a dose recomendada de ustecinumab (ver secção 4.2, n = 36) ou metade da dose recomendada de ustecinumab (n = 37) por injeção subcutânea nas Semanas 0 e 4 seguida de administração a cada 12 semanas (q12W). Na Semana 12, os doentes tratados com placebo passaram a receber ustecinumab.

Os doentes com PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 e envolvimento da BSA de, pelo menos, 10%, que foram candidatos para a terapêutica sistémica ou fototerapia, foram elegíveis para o estudo.

Aproximadamente 60% dos doentes tiveram exposição prévia à terapêutica sistémica convencional ou a fototerapia. Aproximadamente 11% dos doentes tiveram exposição prévia a medicamentos biológicos.

O objetivo primário foi a proporção de doentes que conseguiram obter uma pontuação PGA ausente (0) ou mínima (1) na Semana 12. Os objetivos secundários incluíram PASI 75, PASI 90, alteração desde o valor basal no *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), alteração desde o valor basal na pontuação total da escala PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) na Semana 12. Na Semana 12, os indivíduos tratados com ustecinumab demonstraram melhoria significativamente superior na psoríase e qualidade de vida relacionada com a saúde em comparação com o placebo (Tabela 7).

Todos os doentes foram acompanhados em relação à eficácia durante e até 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo. A proporção de doentes com uma pontuação de PGA ausente (0) ou mínima (1) e a proporção a atingir PASI 75 demonstrou separação entre o grupo tratado com ustecinumab e placebo na primeira visita pós-basal na Semana 4, atingindo um máximo na Semana 12. As melhorias em PGA, PASI, CDLQI e PedsQL foram mantidas até à Semana 52 (Tabela 7).

Tabela 7 Resumo dos objetivos primários e secundários na Semana 12 e Semana 52

Estudo da Psoríase Pediátrica (CADMUS) (12-17 anos)			
	Semana 12		Semana 52
	Placebo	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Doentes aleatorizados	37	36	35
PGA			
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA ausente (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Respondedores PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Respondedores PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Respondedores PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI de 0 ou 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)

PedsQL			
Alteração desde o valor basal Média (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI é um instrumento utilizado em dermatologia para avaliar o efeito de um problema da pele em relação à qualidade de vida relacionada com a saúde na população pediátrica. CDLQI de 0 ou 1 não indica qualquer efeito na qualidade de vida da criança.

^c p = 0,002

^d PedsQL: *PedsQL Total Scale Score* é uma medida desenvolvida para utilização em crianças e populações adolescentes. Para o grupo placebo na Semana 12, N = 36

^e p = 0,028

Durante o período controlado por placebo até à Semana 12, a eficácia dos grupos com a dose recomendada e dos grupos com metade da dose recomendada foram comparáveis no objetivo primário (69,4% e 67,6%, respetivamente) apesar de existir evidência de uma resposta à dose para os critérios de eficácia de nível superior (por exemplo, PGA ausente (0), PASI 90). Para além da Semana 12, a eficácia foi geralmente superior e melhor sustentada no grupo com a dose recomendada comparado com o grupo com metade da dose recomendada em que uma perda de eficácia modesta foi mais frequentemente observada no final de cada intervalo de administração de 12 semanas. Os perfis de segurança da dose recomendada e de metade da dose recomendada foram comparáveis.

Crianças (6-11 anos)

A eficácia de ustecinumab foi estudada em 44 doentes pediátricos com idade entre os 6 e 11 anos com psoríase em placas moderada a grave num estudo aberto, de braço único, multicêntrico, de fase 3 (CADMUS Jr.). Os doentes foram tratados com a dose recomendada de ustecinumab (ver secção 4.2; n = 44) por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4 seguida de administração a cada 12 semanas (q12W).

Doentes com PASI \geq 12, PGA \geq 3 e envolvimento da BSA de, pelo menos, 10%, que foram candidatos para terapêutica sistémica ou fototerapia, foram elegíveis para o estudo. Aproximadamente 43% dos doentes tiveram exposição prévia à terapêutica sistémica convencional ou a fototerapia. Aproximadamente 5% dos doentes tiveram exposição prévia a medicamentos biológicos.

O objetivo primário foi a proporção de doentes que conseguiram obter uma pontuação PGA ausente (0) ou mínima (1) na semana 12. Os objetivos secundários incluíram PASI 75, PASI 90 e alteração desde o valor basal no *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) na semana 12. Na semana 12, os indivíduos tratados com ustecinumab demonstraram melhoria clinicamente significativa na psoríase e qualidade de vida relacionada com a saúde (Tabela 8).

Todos os doentes foram acompanhados em relação à eficácia até às 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo. A proporção de doentes com uma pontuação PGA ausente (0) ou mínima (1) na semana 12 foi de 77,3%. A eficácia (definida como PGA 0 ou 1) foi observada logo na primeira visita pós-basal na semana 4 e a proporção de doentes que atingiram uma pontuação PGA de 0 ou 1 aumentou ao longo da semana 16 e manteve-se relativamente estável até à semana 52. As melhorias em PGA, PASI e CDLQI foram mantidas até à semana 52 (Tabela 8).

Tabela 8 Resumo dos objetivos primários e secundários na semana 12 e semana 52

Estudo da psoríase pediátrica (CADMUS Jr.) (6-11 anos)		
	Semana 12	Semana 52
	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N (%)	N (%)
Doentes aleatorizados	44	41
PGA		
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)

PGA ausente (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Respondedores PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Respondedores PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Respondedores PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI		
Doentes com CDLQI > 1 no nível basal	(N=39)	(N=36)
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI é um instrumento utilizado em dermatologia para avaliar o efeito de um problema da pele em relação à qualidade de vida relacionada com a saúde na população pediátrica. CDLQI de 0 ou 1 não indica qualquer efeito na qualidade de vida da criança.

Doença de Crohn

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em três estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação do *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] de ≥ 220 e ≤ 450). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguidos de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (IM-UNITI) de 44 semanas, por via subcutânea, o que representa 52 semanas de terapêutica.

Os estudos de indução incluíram 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) doentes. O parâmetro de avaliação primário para ambos os estudos de indução foi a proporção de indivíduos com resposta clínica (definida como uma diminuição ≥ 100 pontos na pontuação do CDAI) na semana 6. Os dados de eficácia foram recolhidos e analisados até à semana 8 para ambos os estudos. Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos, e 75% dos doentes continuaram a receber, pelo menos, um desses medicamentos. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única de uma dose recomendada ajustada ao peso de, aproximadamente, 6 mg/kg (ver secção 4.2 do RCM de STELARA 130 mg Concentrado para solução para perfusão), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab ou placebo na semana 0.

Os doentes no estudo UNITI-1 apresentaram falência ou foram intolerantes à terapêutica prévia anti-TNF α . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram falência a 1 terapêutica prévia anti-TNF α e 52% apresentaram falência a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF α . Neste estudo, 29,1% dos doentes tiveram uma resposta inicial inadequada (não respondedores primários), 69,4% responderam mas perderam a resposta (não respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes a terapêuticas anti-TNF α .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado falência a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF α anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF α anteriormente mas não apresentaram falência à mesma (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de doentes apresentaram resposta e remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo (Tabela 9). A resposta e a remissão clínica foram significativas logo na semana 3 nos doentes tratados com ustecinumab e continuaram a melhorar até à semana 8. Nestes estudos de indução, a eficácia foi mais elevada e melhor sustentada no grupo de dose ajustada ao peso em comparação com o grupo de dose de 130 mg, por conseguinte, a dose ajustada ao peso é a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 9: Indução de Resposta e Remissão Clínica nos Estudos UNITI-1 e UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose recomendada de ustecinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose recomendada de ustecinumab N = 209
Remissão clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

Resposta com 70 pontos é definida como diminuição na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos

* Falências a anti-TNF α

** Falências a terapêutica convencional

^a p < 0,001

^b p < 0,01

O estudo de manutenção (IM-UNITI), avaliou 388 doentes que alcançaram uma resposta clínica de 100 pontos na semana 8 de indução com ustecinumab nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime subcutâneo de manutenção de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas, 90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2).

Proporções significativamente maiores de doentes mantiveram a remissão e a resposta clínica nos grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo com placebo na semana 44 (ver Tabela 10).

Tabela 10: Manutenção da Resposta e da Remissão Clínica no estudo IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas N = 129 [†]
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

* O grupo do placebo consistia em doentes que estavam a responder a ustecinumab e que foram aleatorizados para receber placebo no início da terapêutica de manutenção.

[†] Doentes que estavam em resposta clínica ao ustecinumab com 100 pontos no início da terapêutica de manutenção

[‡] Doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica com anti-TNF α

[§] Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalmente significativo (p < 0,05)

No estudo IM-UNITI, 29 de 129 doentes não mantiveram a resposta ao ustecinumab quando tratados em intervalos de 12 semanas tendo sido autorizados a ajustar a dose para receber ustecinumab em intervalos de 8 semanas. A perda de resposta foi definida como uma pontuação de CDAI ≥ 220 pontos e um aumento ≥ 100 pontos relativamente à pontuação de CDAI no nível basal. Nestes doentes, a remissão clínica foi alcançada em 41,4% dos doentes 16 semanas após o ajuste da dose.

Os doentes que não apresentavam uma resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 doentes) entraram para a parte não aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustecinumab nesse momento. Oito semanas depois, 50,5% dos doentes alcançaram uma resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas; entre estes doentes com dose de manutenção continuada, a maioria manteve resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na semana 44, em proporções que foram semelhantes às dos doentes que inicialmente responderam à indução com ustecinumab.

Dos 131 doentes que responderam à indução com ustecinumab e que foram aleatorizados para o grupo do placebo no início do estudo de manutenção, 51 subsequentemente deixaram de responder e receberam 90 mg de ustecinumab, por via subcutânea, em intervalos de 8 semanas. A maioria dos doentes que deixou de responder e que retomou o ustecinumab, fê-lo nas 24 semanas após a perfusão de indução. Destes 51 doentes, 70,6% alcançaram resposta clínica e 39,2% alcançaram remissão clínica 16 semanas após receberem a primeira dose subcutânea de ustecinumab.

No IM-UNITI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento num estudo de extensão. Entre os 567 doentes que entraram e foram tratados com ustecinumab na extensão do estudo, a remissão e resposta clínica foram geralmente mantidas até à semana 252, quer em doentes com falência às terapêuticas com TNF, quer naqueles com falência às terapêuticas convencionais.

Não foram identificadas novas questões de segurança na extensão deste estudo até 5 anos de tratamento em doentes com doença de Crohn.

Endoscopia

O aspeto endoscópico da mucosa foi avaliado num subestudo envolvendo 252 doentes elegíveis com atividade da doença endoscópica no nível basal. O parâmetro de avaliação primário consistiu na alteração relativamente ao nível basal na *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD), uma pontuação composta, envolvendo 5 segmentos ileo-cólicos, da presença/tamanho de úlceras, proporção da superfície da mucosa coberta por úlceras, proporção da superfície da mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/estenoses. Na semana 8, após a dose de indução única intravenosa, a alteração na pontuação SES-CD foi superior no grupo do ustecinumab ($n = 155$, alteração média = -2,8) relativamente ao grupo do placebo ($n = 97$, alteração média = -0,7, $p = 0,012$).

Resposta das Fístulas

Num subgrupo de doentes com fístulas abertas no nível basal (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) dos doentes tratados com ustecinumab alcançaram uma resposta das fístulas nas 44 semanas (definida como uma redução $\geq 50\%$ no número de fístulas abertas relativamente ao nível basal do estudo de indução) em comparação com 5/11 (45,5%) do grupo exposto ao placebo.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada através do questionário da doença intestinal inflamatória (IBDQ) e do SF-36. Na semana 8, os doentes que receberam ustecinumab demonstraram melhorias superiores e com significado clínico, estatisticamente significativas, na pontuação total do IBDQ e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36, em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 no estudo UNITI-2, em comparação com o placebo. Estas melhorias foram, geralmente, melhor sustentadas nos doentes tratados com ustecinumab no estudo IM-UNITI até à semana 44 em comparação com o placebo. A melhoria na

qualidade de vida relacionada com a saúde foi geralmente mantida durante a extensão até à semana 252.

Colite Ulcerosa

A segurança e a eficácia do ustecinumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos, em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave ((pontuação Mayo entre 6 e 12; sub-pontuação endoscópica ≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu num estudo de indução intravenosa (denominado UNIFI-I) com tratamento de até 16 semanas, seguido de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (referido como UNIFI-M) por via subcutânea, de 44 semanas o que representa pelo menos 52 semanas de terapêutica.

Os resultados da eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M basearam-se na revisão central de endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 doentes. O objetivo primário do estudo de indução foi a proporção de indivíduos em remissão clínica à semana 8. Os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única ou de uma dose recomendada ajustada ao peso de aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabela 1, secção 4.2), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab, ou placebo na semana 0.

Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminosalicilatos e 90% dos doentes continuaram a tomar pelo menos um destes medicamentos. Os doentes incluídos tinham que apresentar falência à terapêutica convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou pelo menos a um biológico (um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab). 49% dos doentes apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico (dos quais 94%, não tinham sido submetidos a uma terapêutica com um biológico). 51% dos doentes apresentaram falência ou intolerância a um biológico. Aproximadamente 50% dos doentes apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica prévia com anti-TNF α (dos quais 48% eram não respondedores primários) e 17% apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica anti-TNF α e vedolizumab.

No estudo UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de doentes encontrava-se em remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo na semana 8 (Tabela 11). Logo na semana 2, na visita inicial programada do estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de doentes com ustecinumab não teve sangramento retal ou alcançou frequência normal de defecação em comparação com os doentes que receberam placebo. Foram observadas diferenças significativas na pontuação parcial de Mayo e na remissão sintomática entre o ustecinumab e o placebo logo na semana 2.

A eficácia foi mais elevada no grupo com dose ajustada ao peso (6 mg/kg) comparativamente ao grupo com dose de 130 mg nos objetivos selecionados, e a dose ajustada ao peso é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 11: Resumo dos Objetivos Chave de Eficácia no estudo UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N = 319	Dose recomendada de ustecinumab[£] N = 322
Remissão Clínica*	5%	16% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta Clínica[§]	31%	62% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b

Em doentes que apresentaram falência à terapêutica biológica [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão Sintomática [‡]	23%	45% ^b
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	8%	21% ^b

[‡] Dose de infusão de ustecinumab utilizando o regime de dose ajustada ao peso especificado na Tabela 1.

* A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

[§] A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

[‡] Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

[†] A cicatrização da mucosa é definida como uma sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

[‡] A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

[‡] A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b Significância nominal ($p < 0,001$)

^c Significância nominal ($p < 0,05$)

O estudo UNIFI-M avaliou 523 doentes que alcançaram resposta clínica com administração IV única de ustecinumab no estudo UNIFI-I. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime de manutenção subcutânea de 90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas, 90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de STELARA Solução injetável (frasco para injetáveis) e da Solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia).

Proporções significativamente maiores de doentes encontravam-se em remissão clínica em ambos os grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo de placebo na semana 44 (ver Tabela 12).

Tabela 12: Resumo das Medidas Chave de Eficácia no estudo UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde o início da dose de indução)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustecinumab a cada 8 Semanas N = 176	90 mg de ustecinumab a cada 12 Semanas N = 172
Remissão Clínica **	24%	44% ^a	38% ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a

Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica Livre de Corticosteroides [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Após resposta a ustecinumab IV.

** A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

§ A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos com ou uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

† A cicatrização da mucosa é definida como sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

£ A manutenção da remissão clínica até à Semana 44 é definida como doentes em remissão clínica até à semana 44 entre doentes em remissão clínica no início da manutenção.

€ Remissão clínica livre de corticosteroides é definida como doentes em remissão clínica e que não se encontram a receber corticosteroides na Semana 44.

‡ Remissão Sustentada é definida como remissão parcial de Mayo $> 80\%$ de todas as visitas prévias à Semana 44 e remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Significância nominal ($p < 0,001$)

^d Significância nominal ($p < 0,05$)

^e Não é estatisticamente significante

O efeito benéfico do ustecinumab na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e manutenção tanto em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica biológica, assim como, naqueles que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista do TNF α incluindo em doentes com uma ausência de resposta primária à terapêutica com antagonista do TNF α . Foi também observado um efeito benéfico na indução em doentes que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista TNF α e vedolizumab, contudo, o número de doentes neste subgrupo era demasiado pequeno para retirar conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução com ustecinumab na semana 16

Os doentes tratados com ustecinumab que não responderam à semana 8 do estudo UNIFI-I receberam uma administração de 90 mg SC de ustecinumab na semana 8 (36% dos doentes). Desses doentes, 9% dos doentes inicialmente aleatorizados para a dose de indução recomendada alcançaram remissão clínica e 58% alcançaram resposta clínica na semana 16.

Os doentes que não se encontravam em resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 do estudo UNIFI-I, mas que responderam à semana 16 (157 doentes), entraram na parte não aleatorizada do estudo UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas, entre esses doentes, a maioria (62%) manteve resposta e 30% alcançaram a remissão na semana 44.

Extensão do Estudo

No estudo UNIFI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento na extensão do estudo. Entre os 400 doentes que participaram e foram tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas na extensão do estudo, foi mantida, de uma forma geral, a remissão sintomática até à semana 200 para os doentes que falharam a terapêutica convencional (mas não uma terapêutica biológica) e aqueles que falharam a terapêutica biológica, incluindo os que falharam anti-TNF e vedolizumab. Entre os doentes que receberam tratamento com ustecinumab durante 4 anos e foram avaliados utilizando a pontuação de Mayo completa na semana 200 de manutenção, respetivamente 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica.

A análise de segurança que incluiu 457 doentes (1289,9 pessoa-anos) seguidas até às 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e a semana 220 que foi comparável com o observado até à semana 44.

Não foram identificadas novas questões de segurança nesta extensão de estudo com até 4 anos de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como uma subpontuação de Mayo endoscópica de 0 e foi observada inicialmente na semana 8 do estudo UNIFI-I. Na semana 44 do estudo UNIFI-M, foi alcançada em 24% e 29% dos doentes tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas, respetivamente, em comparação com 18% dos doentes no grupo de placebo.

Cicatrização histológica e histo-endoscópica da mucosa

A cicatrização histológica (definida como a infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foi avaliada na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 da UNIFI-M. Na semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de doentes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) em comparação com doentes no grupo placebo (22%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais doentes em cicatrização histológica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) em comparação com placebo (33%).

Um objetivo combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definido como indivíduos com cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 do estudo UNIFI-M. Os doentes que receberam ustecinumab na dose recomendada mostraram melhorias significativas no objetivo da cicatrização da mucosa histo-endoscópica à semana 8 no grupo com ustecinumab (18%) em comparação com o grupo placebo (9%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada significativamente mais em doentes em cicatrização da mucosa histo-endoscópica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelos questionários Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D).

Na semana 8 do estudo UNIFI-I, os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores e clinicamente relevantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D, e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36 e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 em comparação com placebo. Essas melhorias foram mantidas em doentes tratados com ustecinumab no estudo UNIFI-M até à semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi mantida, de forma geral, durante a extensão até à semana 200.

Os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores na produtividade no trabalho do que os doentes que receberam placebo, conforme verificado por maiores

reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da atividade, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas com a colite ulcerosa (UC)

Até à semana 8 do estudo UNIFI-I, as proporções de indivíduos com hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa foram significativamente menores para doentes no grupo da dose recomendada de ustecinumab (1,6%, 5/322) em comparação com indivíduos no grupo de placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa dos que receberam ustecinumab na dose de indução recomendada em comparação com 0,6% (2/319) indivíduos no grupo placebo.

Até a semana 44 do estudo UNIFI-M, foi observado um número significativamente inferior de hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa em indivíduos no grupo com ustecinumab combinado (2,0%, 7/348) em comparação com indivíduos do grupo placebo (5,7%, 10/175). Um número inferior de indivíduos no grupo de ustecinumab (0,6%, 2/348) foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa em comparação com doentes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até à semana 44.

Imunogenicidade

Durante o tratamento com ustecinumab podem desenvolver-se anticorpos contra o ustecinumab e a maioria é neutralizante. A formação de anticorpos anti-ustecinumab está associada ao aumento da depuração de ustecinumab e à redução de eficácia do ustecinumab, exceto em doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa nos quais não foi observada redução de eficácia. Não existe correlação aparente entre a presença de anticorpos anti-ustecinumab e a ocorrência de reações no local de injeção.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença de Crohn e colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre o uso pediátrico).

Doença de Crohn pediátrica

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em 48 doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg, numa análise interina de um estudo multicêntrico de fase 3 (UNITI-Jr) em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave (definida como uma pontuação do *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI] > 30) até às 52 semanas de tratamento (8 semanas de indução e 44 semanas de tratamento de manutenção). Os doentes incluídos no estudo não tinham respondido adequadamente ou não tinham tolerado a terapêutica biológica anterior ou a terapêutica convencional para a doença de Crohn. O estudo incluiu um tratamento de indução em regime aberto com uma dose intravenosa única de ustecinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver secção 4.2), seguido de um regime de manutenção subcutâneo aleatorizado em dupla ocultação de 90 mg de ustecinumab administrado em intervalos de 8 semanas ou em intervalos de 12 semanas.

Resultados de eficácia

O objetivo primário do estudo foi a remissão clínica à semana 8 de indução (definida como uma pontuação de PCDAI ≤ 10). A proporção de doentes que atingiu a remissão clínica foi de 52,1% (25/48) e é comparável à observada nos estudos de fase 3 com ustecinumab em adultos.

A resposta clínica foi observada logo a partir da semana 3. A proporção de doentes com resposta clínica na semana 8 (definida como uma redução da pontuação de PCDAI > 12,5 pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30) foi de 93,8% (45/48).

A Tabela 13 apresenta as análises dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção.

Tabela 13 Resumo dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção

	90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas N = 23	90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas N = 25	Número total de doentes N = 48
Remissão clínica *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica livre de corticosteroides §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica para doentes que estavam em remissão clínica na semana 8 de indução *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Resposta clínica †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Resposta endoscópica £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* A remissão clínica é definida como pontuação de PCDAI \leq 10 pontos.

§ A remissão livre de corticosteroides é definida como pontuação de PCDAI \leq 10 pontos e não receber corticosteroides durante, pelo menos, 90 dias antes da Semana M-44.

† A resposta clínica é definida como uma redução da pontuação de PCDAI \geq 12,5 pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30.

£ A resposta endoscópica é definida como uma redução na pontuação SES-CD de \geq 50% ou pontuação SES-CD \leq 2, em doentes com uma pontuação SES-CD inicial de \geq 3.

Ajuste de frequência de administração

Os doentes que entraram no regime de manutenção e tiveram perda de resposta (LOR) com base na pontuação PCDAI foram elegíveis para ajuste de dose. Os doentes foram mudados ou do tratamento a cada 12 semanas para a cada 8 semanas ou ficaram no tratamento a cada 8 semanas (*sham adjustment*). Dois doentes foram ajustados para o intervalo de dose mais curto. Destes doentes, 100% (2/2) atingiu a remissão clínica 8 semanas após o ajuste de dose.

O perfil de segurança do regime de dose de indução nos dois regimes de dose de manutenção na população pediátrica com peso igual ou superior a 40 kg é comparável com aquele estabelecido na doença de Crohn da população adulta (ver Secção 4.8).

Biomarcadores inflamatórios séricos e fecais

A alteração média em relação aos valores iniciais na semana 44 de manutenção nas concentrações de proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal foi de -11,17 mg/ (24,159) e -538,2 mg/kg (1271,33), respetivamente.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

As pontuações totais do IMPACT-III e de todos os subdomínios (sintomas intestinais, sintomas sistémicos relacionados com a fadiga e bem-estar) demonstraram melhorias clinicamente significativas após 52 semanas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A mediana do tempo até atingir a concentração sérica máxima (t_{max}) foi de 8,5 dias após uma administração única de 90 mg por via subcutânea em indivíduos saudáveis. As medianas dos valores de t_{max} do ustecinumab após administrações únicas subcutâneas de 45 mg ou 90 mg em doentes com psoríase foram comparáveis às observadas em indivíduos saudáveis.

A biodisponibilidade absoluta do ustecinumab após uma administração única subcutânea foi estimada em 57,2% nos doentes com psoríase.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase encontra-se dentro do intervalo de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformação

Desconhece-se a via metabólica exata do ustecinumab.

Eliminação

A mediana da depuração sistémica (Cl) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase situa-se entre 1,99 e 2,34 ml/dia/kg. A mediana da semivida ($t_{1/2}$) do ustecinumab foi de, aproximadamente, 3 semanas nos doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn ou colite ulcerosa situando-se entre 15 e 32 dias em todos os estudos na psoríase e artrite psoriática. Numa análise farmacocinética da população, a depuração aparente (Cl/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) foram de 0,465 l/d e 15,7 l, respetivamente, nos doentes com psoríase. A Cl/F do ustecinumab não foi alterada pelo género. A análise farmacocinética da população demonstrou a existência de uma tendência para uma maior depuração do ustecinumab em doentes com teste positivo para anticorpos ao ustecinumab.

Linearidade da dose

A exposição sistémica do ustecinumab (C_{max} e AUC) aumentou de uma forma aproximadamente proporcional à dose após uma administração única intravenosa de doses situadas no intervalo entre 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg ou após uma administração única subcutânea de doses de aproximadamente 24 mg a 240 mg nos doentes com psoríase.

Dose única versus doses múltiplas

Os perfis de concentração sérica/tempo do ustecinumab foram geralmente previsíveis após a administração de uma dose única ou de doses múltiplas, por via subcutânea. Nos doentes com psoríase, as concentrações séricas de ustecinumab no estado estacionário foram atingidas na Semana 28 após a administração de doses subcutâneas iniciais nas Semanas 0 e 4, seguidas de doses em intervalos de 12 semanas. A mediana da concentração mínima no estado estacionário situa-se entre 0,21 µg/ml e 0,26 µg/ml (45 mg) e entre 0,47 µg/ml e 0,49 µg/ml (90 mg). Não se verificou acumulação aparente na concentração sérica de ustecinumab ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea em intervalos de 12 semanas.

Nos doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, após uma dose intravenosa de ~6 mg/kg, iniciada na semana 8, foi iniciada uma administração de manutenção, por via subcutânea, de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 ou 12 semanas. A concentração de ustecinumab no estado estacionário foi atingida no início da segunda dose de manutenção. Em doentes com doença de Crohn, a mediana da concentração mínima no estado estacionário situou-se entre 1,97 µg/ml e 2,24 µg/ml e entre 0,61 µg/ml e 0,76 µg/ml para 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas e 12 semanas, respetivamente. Em doentes com colite ulcerosa, a mediana da concentração mínima no estado estacionário situou-se entre 2,69 µg/ml e 3,09 µg/ml e entre 0,92 µg/ml e 1,19 µg/ml para 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas. Os níveis mínimos de ustecinumab no estado estacionário resultantes de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação com os níveis mínimos no estado estacionário resultantes de 90 mg em intervalos de 12 semanas.

Impacto do peso na farmacocinética

Numa análise farmacocinética da população, utilizando dados de doentes com psoríase, verificou-se que o peso corporal era a covariável com o efeito mais significativo sobre a depuração do ustecinumab. A mediana da Cl/F nos doentes com peso > 100 kg foi, aproximadamente, 55% superior em comparação com os doentes com peso ≤ 100 kg. A mediana de V/F nos doentes com peso > 100 kg foi, aproximadamente, 37% superior em comparação com os doentes com peso ≤ 100 kg. A mediana das concentrações séricas mínimas do ustecinumab nos doentes com maior peso (> 100 kg) no grupo com 90 mg foi comparável à dos doentes com menor peso (≤ 100 kg) no grupo com 45 mg. Numa análise farmacocinética da população com carácter confirmatório, obtiveram-se resultados semelhantes utilizando dados de doentes com artrite psoriática.

Ajuste da frequência de dose

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, com base em dados observados e análises de farmacocinética da população, indivíduos aleatorizados que deixaram de responder ao tratamento apresentaram concentrações séricas de ustecinumab inferiores, ao longo do tempo, em comparação com doentes que não deixaram de responder. Na doença de Crohn, o ajuste da dose de 90 mg a cada 12 semanas para 90 mg a cada 8 semanas foi associado a um aumento das concentrações séricas mínimas de ustecinumab e um aumento correspondente da eficácia. Na colite ulcerosa, as simulações baseadas num modelo farmacocinético da população demonstraram que o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para a cada 8 semanas seria previsto resultar num aumento das concentrações mínimas de ustecinumab no estado estacionário em 3 vezes. Adicionalmente, com base em dados de ensaios clínicos em doentes com colite ulcerosa, foi estabelecida uma relação positiva de exposição-resposta entre as concentrações mínimas, a remissão clínica e a cicatrização da mucosa.

Populações especiais

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal ou afeção hepática. Não foram realizados estudos específicos em doentes idosos.

A farmacocinética do ustecinumab foi comparável, de uma forma geral, entre doentes com psoríase e colite ulcerosa Asiáticos e não Asiáticos.

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, a variabilidade da depuração do ustecinumab foi afetada pelo peso corporal, nível sérico de albumina, sexo, e estado de anticorpos a ustecinumab, embora o peso corporal tenha sido a principal covariável que afetou o volume de distribuição. Adicionalmente na doença de Crohn, a depuração foi afetada pela Proteína C Reativa, estado de falência ao antagonista do TNF, raça (asiático *versus* não-asiático). O impacto destas covariáveis situou-se dentro de $\pm 20\%$ do valor normal ou de referência do respetivo parâmetro farmacocinético, assim o ajuste da dose não é necessário para estas covariáveis. A utilização concomitante de imunomoduladores não teve um impacto significativo na distribuição do ustecinumab.

Na análise farmacocinética da população, não se verificaram indícios de quaisquer efeitos do tabaco ou do álcool sobre a farmacocinética do ustecinumab.

A biodisponibilidade de ustecinumab foi comparável após a administração por seringa ou caneta pré-cheia.

As concentrações séricas de ustecinumab em doentes com psoríase pediátrica com idade entre 6 e 17 anos, tratados com a dose recomendada com base no peso foram geralmente comparáveis às observadas na população adulta com psoríase tratada com a dose de adulto. As concentrações séricas de ustecinumab em doentes pediátricos com psoríase com idade entre os 12-17 anos (CADMUS) tratados com metade da dose recomendada com base no peso foram geralmente inferiores às observadas em adultos.

As concentrações séricas no estado estacionário em doentes pediátricos com doença de Crohn com peso igual ou superior a 40 kg foram comparáveis às observadas na população adulta com doença de Crohn.

Regulação enzimática do CYP450

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados num estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, que demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23, em concentrações de 10 ng/ml não alteraram a atividade enzimática humana do CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4; ver secção 4.5).

Foi conduzido um estudo de interação medicamentosa, aberto, de fase 1, o Estudo CNTO1275CRD1003, para avaliar o efeito de ustecinumab na atividade enzimática do citocromo P450 após indução e dose de manutenção em doentes com doença de Crohn ativa (n=18). Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição de cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou

midazolam (substrato CYP3A) quando utilizados concomitantemente com ustecinumab à dose recomendada aprovada em doentes com doença de Crohn (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais (ex. toxicidade de órgãos) para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, incluindo avaliações de farmacologia de segurança. Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em macacos *cynomolgus*, não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade masculina nem anomalias congénitas ou toxicidade de desenvolvimento. Não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade feminina utilizando um anticorpo análogo à IL-12/23 em ratos.

Os níveis de dose em estudos em animais eram, aproximadamente, 45 vezes superiores à maior dose equivalente a ser administrada em doentes com psoríase e deram origem a concentrações séricas máximas em macacos que eram mais de 100 vezes superiores às observadas no ser humano.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ustecinumab devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a proteína IL-12/23 p40 de roedores.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Monocloridrato de L-histidina mono-hidratado
Polissorbato 80 (E433)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

STELARA 45 mg solução injetável
2 anos

STELARA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia
3 anos

STELARA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia
3 anos

As seringas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C, por um período único máximo de até 30 dias na embalagem original, para proteger da luz. É necessário registar a data quando a seringa pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico e a data de eliminação no espaço para o efeito, presente na embalagem. A data de eliminação não deve exceder o prazo de validade original impresso na embalagem. Quando uma seringa é conservada à temperatura ambiente (até 30°C), esta não deve voltar de novo ao frigorífico. Eliminar a seringa se esta não foi utilizada dentro de 30 dias, quando conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer mais cedo.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C- 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis ou a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se necessário, as seringas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C (ver secção 6.3).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

STELARA 45 mg solução injetável

0,5 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I de 2 ml, fechado com uma rolha revestida com borracha de butilo.

STELARA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

0,5 ml de solução numa seringa de 1 ml, de vidro tipo I, com uma agulha fixa de aço inoxidável, e uma proteção da agulha contendo borracha natural seca (um derivado de látex). A seringa está equipada com um sistema de segurança passivo.

STELARA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

1 ml de solução numa seringa de 1 ml, de vidro tipo I, com uma agulha fixa de aço inoxidável, e uma proteção da agulha contendo borracha natural seca (um derivado de látex). A seringa está equipada com um sistema de segurança passivo.

STELARA está disponível numa embalagem com 1 frasco para injetáveis ou numa embalagem com 1 seringa pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução no frasco para injetáveis ou na seringa pré-cheia de STELARA não deve ser agitada. A solução deve ser inspecionada visualmente em relação à presença de pequenas partículas ou de descoloração antes da administração subcutânea. A solução é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarela clara e pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Este aspeto não é invulgar em soluções proteicas. O medicamento não deve ser utilizado se a solução apresentar descoloração ou turvação, ou se estiverem presentes pequenas partículas estranhas. Antes da administração, STELARA deve estar à temperatura ambiente para a injeção (aproximadamente meia-hora). São fornecidas no folheto informativo instruções detalhadas para a administração.

STELARA não contém conservantes, pelo que qualquer medicamento não utilizado que permaneça no frasco para injetáveis e na seringa não deve ser utilizado. STELARA é fornecido num frasco estéril para injetáveis de administração única ou numa seringa pré-cheia de administração única. A seringa, a agulha e o frasco para injetáveis nunca devem ser reutilizados. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Ao usar o frasco de dose única, recomenda-se uma seringa de 1 ml com agulha de calibre 27, de 0,5 polegadas (13 mm).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

STELARA 45 mg solução injetável
EU/1/08/494/001

STELARA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia
EU/1/08/494/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2009

Data da última renovação: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

STELARA 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia
STELARA 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

STELARA 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de 0,5 ml contém 45 mg de ustecinumab.

STELARA 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta pré-cheia de 1 ml contém 90 mg de ustecinumab.

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 κ anti interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

STELARA 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução injetável.

STELARA 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução injetável.

A solução é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarela clara.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas

STELARA é indicado no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contra-indicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) ou PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A) (ver secção 5.1).

Artrite psoriática (AP)

STELARA, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada (ver secção 5.1).

Doença de Crohn

STELARA está indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF α .

Colite Ulcerosa

STELARA está indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

4.2 Posologia e modo de administração

STELARA deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento das doenças para as quais STELARA é indicado.

Posologia

Psoríase em placas

A posologia recomendada de STELARA consiste numa dose inicial de 45 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas.

A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.

Doentes com peso corporal > 100 kg

Em doentes com peso corporal > 100 kg a dose inicial é de 90 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 90 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas. Nestes doentes, a dose de 45 mg também demonstrou ser eficaz. No entanto, a administração de 90 mg resultou numa maior eficácia (ver secção 5.1, Tabela 4).

Artrite psoriática (AP)

A posologia recomendada de STELARA consiste numa dose inicial de 45 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas. Em alternativa, em doentes com peso corporal > 100 kg, poderá ser administrada uma dose de 90 mg.

A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

Compromisso renal e afeção hepática

STELARA não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População Pediátrica

A segurança e eficácia de STELARA em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou em crianças com artrite psoriática com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos. Ver secção 4.2 do RCM da seringa pré-cheia para obter a posologia e o modo de administração em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase.

Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

No regime de tratamento, a primeira dose de STELARA é administrada por via intravenosa. Para a posologia do regime de administração intravenoso, ver secção 4.2 do RCM de STELARA 130 mg concentrado para solução para perfusão.

A primeira administração subcutânea de 90 mg de STELARA deve ocorrer na semana 8 após a dose intravenosa. Para as seguintes, recomenda-se uma administração em intervalos de 12 semanas.

Os doentes que não apresentam uma resposta adequada às 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea nesta altura (ver secção 5.1).

Os doentes que perdem a resposta com a administração em intervalos de 12 semanas podem beneficiar de um aumento da frequência de administração para intervalos de 8 semanas (ver secção 5.1, secção 5.2).

Os doentes podem subsequentemente receber uma administração em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas conforme a decisão clínica (ver secção 5.1).

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não apresentam qualquer evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução intravenosa ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas.

O tratamento com imunomoduladores e/ou corticosteroides pode continuar durante o tratamento com STELARA. Nos doentes que responderam ao tratamento com STELARA, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com os cuidados de referência.

Na doença de Crohn ou Colite Ulcerosa, se a terapêutica for interrompida, o reinício do tratamento com uma administração subcutânea em intervalos de 8 semanas é considerado seguro e eficaz.

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

Compromisso renal e afeção hepática

STELARA não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de STELARA para o tratamento da doença de Crohn em doentes pediátricos com peso inferior a 40 kg e colite ulcerosa em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos. Ver a posologia e o modo de administração em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg com doença de Crohn na secção 4.2 do RCM do Concentrado para solução para perfusão e da seringa pré-cheia.

Modo de administração

STELARA 45 mg e 90 mg em canetas pré-cheias destina-se apenas a administração por via subcutânea. Se possível, devem ser evitadas as áreas da pele com lesões de psoríase.

Após treino apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde podem injetar STELARA se o médico considerar adequado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento adequado dos doentes. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde devem ser instruídos a injetar a quantidade prescrita de STELARA de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

Para instruções adicionais sobre o modo de preparação e precauções especiais de manuseamento, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa clinicamente relevante (p.e., tuberculose ativa; ver secção 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De forma a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial e o número de lote do medicamento administrado devem ser claramente registados.

Infeções

O ustecinumab pode ter potencial para aumentar o risco de infeções e reativar infeções latentes. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, foram observadas infeções bacterianas, fúngicas e virais graves em doentes tratados com STELARA (ver secção 4.8).

Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com ustecinumab, incluindo reativação da tuberculose, outras infeções bacterianas oportunistas (incluindo infeção micobacteriana atípica, meningite por *Listeria*, pneumonia por *Legionella* e nocardiose), infeções fúngicas oportunistas, infeções virais oportunistas (incluindo encefalite por herpes simplex 2) e infeções parasitárias (incluindo toxoplasmose ocular).

Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de STELARA em doentes com infeção crónica ou história de infeção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com STELARA, os doentes devem ser avaliados em relação a infeção por tuberculose. STELARA não pode ser administrado em doentes com tuberculose ativa (ver secção 4.3). O tratamento para a tuberculose latente deve ser iniciado antes de se administrar STELARA. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de STELARA, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um curso de terapêutica adequado. Os doentes em tratamento com STELARA devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e STELARA não deverá ser administrado até resolução da infeção.

Doenças malignas

Imunossuppressores como o ustecinumab têm potencial para aumentar o risco de doença maligna. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, alguns doentes tratados com STELARA desenvolveram doenças malignas cutâneas e não cutâneas (ver secção 4.8). O risco de doença maligna pode ser maior em doentes com psoríase que tenham sido tratados com outros biológicos durante o curso da sua doença.

Não foram realizados estudos incluindo doentes com história de doença maligna ou em que fosse continuado o tratamento em doentes que desenvolveram doença maligna durante a terapêutica com STELARA. Deste modo, recomenda-se precaução ao considerar a utilização de STELARA nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com história médica de terapêutica imunossupressora prolongada ou com história de tratamento PUVA, devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de cancro da pele (ver secção 4.8).

Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória

Sistémica

Foram relatadas reações de hipersensibilidade graves no período pós comercialização, em alguns casos, vários dias após o tratamento. Ocorreram anafilaxia e angioedema. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída uma terapêutica apropriada e a administração de STELARA deve ser imediatamente interrompida (ver secção 4.8).

Respiratória

Foram relatados casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica, e pneumonia em organização não infecciosa durante a utilização no período pós-aprovação de ustecinumab. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispneia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi notificada melhoria após a descontinuação do ustecinumab e também, em alguns casos, administração de corticosteróides. Caso a infecção tenha sido excluída e o diagnóstico confirmado, descontinuar o tratamento com ustecinumab e instituir tratamento adequado (ver secção 4.8).

Acontecimentos cardiovasculares

Num estudo observacional de pós-comercialização, foram observados acontecimentos cardiovasculares, incluindo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral, em doentes com psoríase expostos a STELARA. Os fatores de risco de doença cardiovascular devem ser avaliados regularmente durante o tratamento com STELARA.

Sensibilidade ao látex

A proteção da agulha dentro da cobertura inferior da caneta pré-cheia é fabricada a partir de borracha natural seca (um derivado do látex), que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex.

Vacinações

Recomenda-se que vacinas de vírus vivos ou vacinas de bactérias vivas, tais como Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), não sejam administradas simultaneamente com STELARA. Não foram realizados estudos específicos em doentes que tenham recebido recentemente vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas. Não estão disponíveis dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes em tratamento com STELARA. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com STELARA deve ser interrompido durante, pelo menos, 15 semanas após a última dose, podendo ser retomado, pelo menos, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar o Resumo das Características do Medicamento específico para a vacina para obter informação adicional e orientação sobre a utilização concomitante de agentes imunossuppressores pós-vacinação.

A administração de vacinas vivas (tais como a BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.5 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Os doentes em tratamento com STELARA podem receber vacinas inativas ou não-vivas concomitantemente.

O tratamento prolongado com STELARA não suprime a resposta imunitária humoral ao polissacárido do pneumococos nem a vacinas do tétano (ver secção 5.1).

Terapêutica imunossupressora concomitante

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de STELARA em associação com agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de STELARA. Nos estudos na doença de Crohn e da colite ulcerosa, o uso concomitante de imunossuppressores e corticosteróides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de STELARA. Recomenda-se precaução ao considerar a utilização concomitante de outros agentes imunossuppressores e STELARA ou quando se substitui a terapêutica com um imunossupressor biológico por STELARA (ver secção 4.5).

Imunoterapia

STELARA não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alérgica. Não se sabe se STELARA pode afetar a imunoterapia alérgica.

Reações cutâneas graves

Em doentes com psoríase, foi notificada dermatite exfoliativa após tratamento com ustecinumab (ver secção 4.8). Os doentes com psoríase em placas podem desenvolver psoríase eritrodérmica, com sintomas que podem ser clinicamente indistinguíveis da dermatite exfoliativa, como parte do curso natural da doença. Como parte da monitorização da psoríase do doente, os médicos devem estar atentos para os sintomas da psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa. Se estes sintomas ocorrerem, deve ser instituída a terapêutica adequada. STELARA deve ser interrompido se houver suspeita de uma reação medicamentosa.

Doenças relacionadas com lúpus

Foram notificados casos de doenças relacionadas com lúpus em doentes tratados com ustecinumab, incluindo lúpus eritematoso cutâneo e síndrome do tipo lúpus. Se ocorrerem lesões, especialmente em áreas da pele expostas ao sol ou se acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar atendimento médico imediato. Se for confirmado o diagnóstico de doença relacionada com lúpus, o tratamento com ustecinumab deve ser interrompido e deve ser iniciado o tratamento adequado.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança de STELARA, nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com STELARA, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos em indicações aprovadas, embora o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não seja suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente, em comparação com os doentes mais jovens.

Deve ter-se precaução no tratamento dos idosos, porque, em geral, há uma maior incidência de infeções nesta população de doentes.

Polissorbato 80

STELARA contém 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ou 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbitos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com STELARA.

A administração de vacinas vivas (tais como a BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Na análise farmacocinética populacional dos estudos de fase 3, foi avaliado o efeito dos medicamentos concomitantes mais frequentemente utilizados em doentes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre a farmacocinética do ustecinumab. Não se verificaram indícios de interação com estes medicamentos concomitantes. A base para esta análise consistiu no facto de, pelo menos, 100 doentes (> 5% da população estudada) terem sido tratados concomitantemente com estes medicamentos durante, pelo menos, 90% do período de estudo. A farmacocinética do ustecinumab não foi impactada pela associação com MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroides orais em doentes com artrite psoriática, doença de Crohn ou colite ulcerosa, ou exposição prévia a agentes anti-TNF em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn ou por exposição prévia a biológicos (isto é, agentes anti-TNF α e/ou vedolizumab) em doentes com colite ulcerosa.

Os resultados de um estudo *in vitro* e de um estudo de fase 1 em indivíduos com doença de Crohn ativa não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos CYP450 (ver secção 5.2).

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de STELARA em associação com outros agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de STELARA. Nos estudos na doença de Crohn e colite ulcerosa, o uso concomitante de imunossuppressores e corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de STELARA. (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição a STELARA com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gravidezes expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um aumento do risco de malformações congénitas maiores no recém-nascido.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de STELARA durante a gravidez.

O ustecinumab atravessa a placenta e foi detetado no soro de lactentes nascidos de doentes do sexo feminino tratadas com ustecinumab durante a gravidez. Desconhece-se o impacto clínico deste facto, no entanto, o risco de infeção em lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab pode estar aumentado após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.5). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Amamentação

As informações limitadas disponíveis na literatura publicada sugerem que o ustecinumab é excretado no leite materno em quantidades muito reduzidas. Desconhece-se se ustecinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de ustecinumab para reações adversas em lactentes, a decisão de interromper a amamentação durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento ou de interromper a terapêutica com STELARA tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com STELARA para a mulher.

Fertilidade

O efeito de ustecinumab na fertilidade humana não foi avaliado (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de STELARA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (> 5%) nas fases controladas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa tratadas com ustecinumab foram

nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada de natureza ligeira e não foi necessária a interrupção do tratamento em estudo. As reações adversas mais graves reportadas para STELARA foram reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia (ver secção 4.4). O perfil de segurança global foi semelhante nos doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa.

Lista tabelar das reações adversas

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição em adultos a ustecinumab em 14 estudos de Fase 2 e Fase 3 envolvendo 6710 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática, 1749 com doença de Crohn e 826 doentes com colite ulcerosa). Isto inclui exposição a STELARA durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa durante, pelo menos, 6 meses (4577 doentes) ou, pelo menos, 1 ano (3648 doentes). Um total de 2194 doentes com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerosa foram expostos durante, pelo menos, 4 anos enquanto 1148 doentes com psoríase ou doença de Crohn foram expostos durante, pelo menos, 5 anos.

A Tabela 1 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, assim como as reações reportadas durante a experiência pós-comercialização. As reações adversas são classificadas pela classe de sistemas de órgãos e por frequência, utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 Lista das reações adversas

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência: Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes: Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infeção das vias respiratórias inferiores, infeção viral do trato respiratório superior, infeção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Rara: Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia, angioedema)
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes: Depressão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: Tonturas, cefaleias Pouco frequentes: Paralisia facial
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes: Dor orofaríngea Pouco frequentes: Congestão nasal Raros: Alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica Muito raros: Pneumonia em organização*
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Diarreia, náuseas, vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: Prurido Pouco frequentes: Psoríase pustular, exfoliação cutânea, acne Raros: Dermatite exfoliativa, vasculite de hipersensibilidade Muito raros: Penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso cutâneo

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: Dorsalgia, mialgia, artralgia Muito raros: Síndrome do tipo lúpus
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: Fadiga, eritema no local de injeção, dor no local da injeção Pouco frequentes: Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, hematoma, induração, edema e prurido), astenia

* Ver secção 4.4. Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória.

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

Em estudos controlados por placebo em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa, as taxas de infeção ou de infeção grave foram semelhantes entre os doentes tratados com ustecinumab e os doentes tratados com placebo. Na fase controlada por placebo destes estudos clínicos, a taxa de infeção foi de 1,36 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e de 1,34 nos doentes tratados com placebo. As infeções graves ocorreram numa taxa de 0,03 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (30 infeções graves em 930 doente-anos de seguimento) e de 0,03 nos doentes tratados com placebo (15 infeções graves em 434 doente-anos de seguimento) (ver secção 4.4).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa representando 15 227 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. A taxa de infeção foi de 0,85 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (289 infeções graves em 15 227 doente-anos de seguimento) e as infeções graves notificadas incluíram pneumonia, abscesso anal, celulite, diverticulite, gastroenterite e infeções virais.

Nos estudos clínicos, os doentes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Doenças malignas

Na fase controlada por placebo dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, a incidência de doenças malignas, excluindo o cancro de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (1 doente em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,23 nos doentes tratados com placebo (1 doente em 434 doente-anos de seguimento). A incidência de cancro de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (4 doentes em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,46 nos doentes tratados com placebo (2 doentes em 433 doente-anos de seguimento).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15 205 doente-anos de exposição em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 76 doentes em 15 205 doente-anos de seguimento (incidência de 0,50 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab). A incidência de doenças malignas relatadas em doentes tratados com ustecinumab foi comparável à incidência expectável na população em geral (rácio de incidência padronizado = 0,94 [intervalo de confiança de 95%: 0,73, 1,18], ajustada por idade, género e raça). As doenças malignas mais frequentemente observadas, para além do cancro de pele não melanoma, foram os cancros da próstata, melanoma, colo-retal e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,46 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (69 doentes em 15 165 doente-

anos de seguimento). A taxa de doentes com carcinoma espinocelular versus carcinoma basocelular (3:1) é comparável à taxa expectável na população em geral (ver secção 4.4).

Reações de hipersensibilidade

Durante os períodos dos estudos clínicos controlados de ustecinumab na psoríase e artrite psoriática, foram observadas erupção cutânea e urticária em <1% dos doentes (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

4.9 Sobredosagem

Foram administradas doses únicas até 6 mg/kg, por via intravenosa, em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC05

Mecanismo de ação

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL) -12 e IL-23. O ustecinumab inibe a bioatividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12Rβ1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustecinumab não se liga à IL-12 ou à IL-23 quando estas se encontram já ligadas aos recetores IL-12Rβ1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustecinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células com recetores da IL-12 e/ou da IL-23. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células ativadas por antigénios, tais como macrófagos e células dendríticas, e ambas as citocinas participam em funções imunitárias; a IL-12 estimula as células *natural killer* (NK) e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T *helper* 1 (Th1), a IL-23 induz a via T *helper* 17 (Th17). No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase, a artrite psoriática, a doença de Crohn e a colite ulcerosa.

Através da ligação à subunidade partilhada da proteína p40 da IL-12 e IL-23, o ustecinumab pode exercer o seu efeito clínico sobre a psoríase, a artrite psoriática, a doença de Crohn e a colite ulcerosa através da interrupção das vias das citocinas Th1 e Th17, ambas essenciais para a patologia destas doenças.

Em doentes com doença de Crohn, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios incluindo a Proteína C Reativa (PCR) e a calprotectina fecal durante a fase de indução, os quais foram mantidos durante a fase de manutenção. A PCR foi avaliada durante a extensão do estudo e as reduções observadas durante a manutenção foram, de forma geral, sustentadas até à semana 252.

Nos doentes com colite ulcerosa, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR e a calprotectina fecal durante a fase de indução, que foram mantidos ao longo da fase de manutenção e extensão do estudo até à semana 200.

Imunização

Durante a extensão a longo prazo do Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2), os doentes adultos tratados com STELARA por, pelo menos, 3,5 anos desenvolveram respostas de anticorpos quer ao polissacárido do pneumococos quer à vacina do tétano, semelhantes ao grupo de controlo sujeito a tratamento não sistémico da psoríase. Proporções semelhantes de doentes adultos desenvolveram níveis protetores de anticorpos anti-pneumococos e anti-tétano e os títulos de anticorpos foram similares entre os doentes tratados com STELARA e doentes controlo.

Eficácia clínica

Psoríase em placas (Adultos)

A segurança e a eficácia de ustecinumab foram avaliadas em 1996 doentes em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com psoríase em placas, moderada a grave e que eram candidatos a fototerapia ou a terapêutica sistémica. Adicionalmente, um estudo aleatorizado, com avaliação cega, controlado por comparador ativo, comparou ustecinumab e etanercept em doentes com psoríase em placas moderada a grave, que apresentavam uma resposta inadequada, intolerância, ou contraindicação, à utilização de ciclosporina, MTX, ou PUVA.

O Estudo da Psoríase 1 (PHOENIX 1) avaliou 766 doentes. Cinquenta e três por cento destes doentes não respondiam, eram intolerantes, ou tinham uma contraindicação para outra terapêutica sistémica. Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4 e continuaram a receber a mesma dose em intervalos de 12 semanas. Os doentes aleatorizados para receberem placebo nas Semanas 0 e 4 passaram para o grupo tratado com ustecinumab (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16, tendo continuado a receber a mesma dose em intervalos de 12 semanas. Os doentes originalmente aleatorizados para receberem ustecinumab que atingiram uma resposta de 75 no *Psoriasis Area and Severity Index* (uma melhoria na área de psoríase e índice de gravidade (PASI) de, pelo menos, 75% relativamente ao valor basal) em ambas as Semanas 28 e 40 foram realeatorizados para receberem STELARA cada 12 semanas ou para receberem placebo (i.e., abandono da terapêutica). Os doentes que foram realeatorizados para receberem placebo na Semana 40 reiniciaram ustecinumab no seu regime posológico original quando apresentaram uma perda de, pelo menos, 50% na sua melhoria do índice PASI obtida na Semana 40. Todos os doentes foram seguidos até 76 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2) avaliou 1230 doentes. Sessenta e um por cento destes doentes eram não respondedores, intolerantes, ou tinham uma contraindicação para outra terapêutica sistémica. Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4, seguidas de uma dose adicional na semana 16. Os doentes aleatorizados para receberem placebo nas Semanas 0 e 4 passaram para o grupo tratado com ustecinumab (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16. Todos os doentes foram seguidos até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo da Psoríase 3 (ACCEPT) avaliou 903 doentes com psoríase moderada a grave que responderam inadequadamente, foram intolerantes, ou tinham contraindicação para outra terapêutica sistémica, e comparou a eficácia de ustecinumab e etanercept e avaliou a segurança de ustecinumab e etanercept. Durante as 12 semanas da fase do estudo controlada por comparador ativo, os doentes

foram aleatorizados para receberem etanercept (50 mg, duas vezes por semana), ustecinumab 45 mg nas Semanas 0 e 4, ou ustecinumab 90 mg nas Semanas 0 e 4.

As características iniciais da doença eram geralmente consistentes entre todos os grupos de tratamento nos Estudos da Psoríase 1 e 2 apresentando uma mediana de pontuação inicial do índice PASI de 17 a 18, uma mediana inicial da Área de Superfície Corporal (BSA) ≥ 20 , e uma mediana do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) situado entre 10 e 12. Aproximadamente um terço (Estudo da Psoríase 1) e um quarto (Estudo da Psoríase 2) dos indivíduos apresentavam Artrite Psoriática (AP). Foram igualmente observados níveis similares de gravidade da doença no Estudo da Psoríase 3.

O parâmetro de avaliação primário nestes estudos foi a proporção de doentes que alcançaram uma resposta no índice de PASI 75 desde a avaliação inicial na Semana 12 (ver Tabelas 2 e 3).

Tabela 2 Resumo da resposta clínica no Estudo da Psoríase 1 (PHOENIX 1) e no Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2)

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

^a p < 0,001 para ustecinumab 45 mg ou 90 mg em comparação com o placebo (PBO).

^b PGA = Avaliação global efetuada pelo médico

Tabela 3 Resumo da resposta clínica na Semana 12 no Estudo da Psoríase 3 (ACCEPT)

	Estudo da Psoríase 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg duas vezes por semana)	Ustecinumab 2 doses (Semana 0 e Semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de doentes aleatorizados	347	209	347

N.º de respostas PASI 50 (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
N.º de respostas PASI 75 (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
N.º de respostas PASI 90 (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
N.º de PGA (%) mínima ou ausente	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Número de doentes ≤ 100 kg	251	151	244
N.º de respostas PASI 75 (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de doentes > 100 kg	96	58	103
N.º de respostas PASI 75 (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 para ustecinumab 45 mg ou 90 mg em comparação com etanercept.

^b p = 0,012 para ustecinumab 45 mg em comparação com etanercept

No Estudo da Psoríase 1, a manutenção de uma resposta PASI 75 foi significativamente superior com a continuação da terapêutica em comparação com a retirada do tratamento (p < 0,001). Resultados semelhantes foram observados com cada uma das doses de ustecinumab. No ano 1 (semana 52), 89% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75 em comparação com 63% dos doentes realeatorizados para placebo (retirada do tratamento) (p < 0,001). Aos 18 meses (semana 76), 84% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75 em comparação com 19% dos doentes realeatorizados para placebo (retirada do tratamento). Aos 3 anos (semana 148), 82% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75. Aos 5 anos (semana 244), 80% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75.

Nos doentes realeatorizados para receberem placebo, e que reiniciaram o seu regime de tratamento original com ustecinumab após perda de ≥ 50% da melhoria de 85% no índice PASI, recuperaram a resposta PASI 75 nas 12 semanas após o reinício da terapêutica.

No Estudo da Psoríase 1, nas semanas 2 e 12, foi demonstrada melhoria significativa do DLQI relativamente aos valores iniciais em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo. A melhoria foi mantida até à Semana 28. À semelhança, foi observada melhoria significativa nas Semanas 4 e 12 do Estudo da Psoríase 2 e mantida até à Semana 24. No Estudo da Psoríase 1, a melhoria da psoríase ungueal (*Nail Psoriasis Severity Index*), nas pontuações sumárias dos componentes físicos e mentais do SF-36 e na Escala Visual Analógica (EVA) para prurido, foi também significativa em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo. No Estudo da Psoríase 2, a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e o *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) apresentaram também melhoria significativa em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo.

Artrite psoriática (AP) (Adultos)

O ustecinumab tem demonstrado melhorar os sinais e sintomas, a função física e a qualidade de vida relacionada com a saúde, e reduzir a taxa de progressão de dano das articulações periféricas em doentes adultos com AP ativa.

A segurança e eficácia de ustecinumab foi avaliada em 927 doentes em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com artrite psoriática (com ≥ 5 articulações tumefactas e ≥ 5 articulações dolorosas), apesar da terapêutica com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e da terapêutica com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs). Nestes estudos, os doentes tiveram o diagnóstico de AP pelo menos 6 meses antes. Foram incluídos doentes com cada subtipo de AP, incluindo artrite poliarticular, sem evidência de nódulos reumatóides (39%), espondilite com artrite periférica (28%), artrite assimétrica periférica (21%), envolvimento interfalângico distal (12%) e artrite mutilante (0,5%). No início dos estudos, mais de 70% e 40% dos doentes apresentaram entesites e dactilites, respetivamente. Os doentes foram aleatorizados para receber tratamento com ustecinumab 45 mg, 90 mg, ou placebo por via subcutânea nas Semanas 0 e 4, seguidas de doses em intervalos de 12 semanas. Aproximadamente 50% dos doentes continuaram com doses estáveis de MTX (≤ 25 mg/semana).

No Estudo 1 da AP (PSUMMIT I) e no Estudo 2 da AP (PSUMMIT II), 80% e 86% dos doentes, respetivamente, tinham sido previamente tratados com DMARDs. No Estudo 1 não foi permitido o tratamento prévio com agentes anti-fator de necrose tumoral (TNF). No Estudo 2, a maioria dos doentes (58%, n = 180) foram previamente tratados com um ou mais agentes anti-TNF, dos quais mais de 70% descontinuaram o tratamento anti-TNF pela ausência de eficácia ou intolerância, em qualquer momento.

Sinais e sintomas

O tratamento com ustecinumab resultou em melhorias significativas nas medidas de atividade da doença em comparação com placebo, na Semana 24. O parâmetro de avaliação primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta de 20 pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology (ACR)*) na Semana 24. Os principais resultados da eficácia são apresentados abaixo, na Tabela 4.

Tabela 4 Número de doentes que alcançaram resposta clínica nos Estudos 1 da Artrite psoriática (PSUMMIT I) e no Estudo 2 (PSUMMIT II), na Semana 24

	Estudo 1 da Artrite psoriática			Estudo 2 da Artrite psoriática		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Nº de doentes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Resposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Resposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Resposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Nº de doentes com BSA ≥ 3%^d</i>	146	145	149	80	80	81
Resposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Resposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Respostas combinadas PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Nº de doentes com ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Resposta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Nº de doentes com BSA ≥ 3%^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 response, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nº de doentes com > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Resposta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Nº de doentes com BSA ≥ 3%^d</i>	41	40	38	26	22	24
Resposta 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 Número de doentes com psoríase cutânea com envolvimento ≥ 3% da Área Superfície Corporal (BSA), no início do estudo.

As respostas ACR 20, 50 e 70 continuaram a melhorar ou foram mantidas até à semana 52 (Estudos 1 e 2 da AP) e até à semana 100 (Estudo 1 da AP). Na semana 100 do Estudo 1 da AP, as respostas ACR 20 alcançadas foram 57% e 64%, para 45 mg e 90 mg, respetivamente. Na semana 52 do Estudo 2 da AP, as respostas ACR 20 alcançadas foram 47% e 48%, para 45 mg e 90 mg, respetivamente.

Na semana 24, a proporção de doentes que atingiram os critérios de resposta modificados para a AP (PsARC) também foi significativamente maior nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo. As respostas PsARC foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Na Semana 24, a maior proporção de doentes tratados com ustecinumab que tinha espondilite com artrite periférica como

forma de apresentação primária, demonstrou melhorias de 50 a 70 por cento nos critérios do *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação com placebo.

As respostas observadas nos grupos tratados com ustecinumab foram semelhantes nos doentes que receberam e nos que não receberam concomitantemente MTX, e foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Os doentes previamente tratados com agentes anti-TNF que receberam ustecinumab alcançaram uma maior resposta na Semana 24 do que os doentes que receberam placebo (a resposta ACR 20 na Semana 24 para 45 mg e 90 mg foi de 37% e 34%, respetivamente, em comparação com placebo 15%; $p < 0,05$), e as respostas foram mantidas durante a semana 52.

Na Semana 24 do Estudo 1 observaram-se melhorias significativas nas pontuações de dactilites e entesites nos grupos de ustecinumab em comparação com o placebo nos doentes com entesites e/ou dactilites basais. Na semana 24 do Estudo 2 da AP, observaram-se melhorias significativas na pontuação da entesite e melhorias numéricas (estatisticamente não significativas) na pontuação da dactilite no grupo de ustecinumab 90 mg ($p = \text{NS}$) em comparação com placebo. As melhorias na pontuação da entesite e na pontuação da dactilite foram mantidas durante as semanas 52 e 100.

Resposta radiográfica

Os danos estruturais em ambas as mãos e pés foram expressos pela alteração na pontuação total da escala Sharp modificada por van der Heijde (pontuação vdH-S), modificada para AP através da adição de articulações interfalângicas distais da mão, em comparação com o valor basal. Foi realizada uma análise integrada, pré-especificada, combinando dados a partir de 927 indivíduos em ambos os Estudos da AP 1 e 2. O ustecinumab demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de progressão dos danos estruturais em comparação com placebo, conforme medido pela alteração desde os valores iniciais até à semana 24, na pontuação vdH-S total modificada (média \pm DP da pontuação foi de $0,97 \pm 3,85$ no grupo placebo, em comparação com $0,40 \pm 2,11$ e $0,39 \pm 2,40$ nos grupos de ustecinumab 45 mg ($p < 0,05$) e 90 mg ($p < 0,001$), respetivamente). Este efeito foi impulsionado pelo Estudo 1 da AP. O efeito é considerado demonstrado, independentemente da utilização concomitante de MTX, e foi mantido durante as semanas 52 (análise integrada) e 100 (Estudo 1 da AP).

Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde

Na Semana 24, os doentes tratados com ustecinumab apresentaram melhorias significativas na função física, avaliada pelo *Disability Index do Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI). Em relação aos valores iniciais, a proporção de doentes que alcançaram uma melhoria clinicamente significativa $\geq 0,3$ no índice de incapacidade do HAQ, foi também significativamente maior nos grupos de ustecinumab, quando comparado com placebo. Em relação aos valores iniciais, as melhorias nos valores do HAQ-DI foram mantidas durante as semanas 52 e 100.

Na Semana 24, verificaram-se melhorias significativas dos valores do DLQI nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo, e foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Na Semana 24 do Estudo 2 da AP verificou-se uma melhoria significativa dos valores da *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo. A proporção de doentes que alcançaram melhorias clinicamente significativas da fadiga (4 pontos na FACIT-F) foi também significativamente maior no grupo de ustecinumab em comparação com placebo. As melhorias nas pontuações da FACIT foram mantidas durante a semana 52.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com artrite idiopática juvenil. A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica com psoríase e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos.

Doença de Crohn

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em três estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação do *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] de ≥ 220 e ≤ 450). O

programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguidos de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (IM-UNITI) de 44 semanas, por via subcutânea, o que representa 52 semanas de terapêutica.

Os estudos de indução incluíram 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) doentes. O parâmetro de avaliação primário para ambos os estudos de indução foi a proporção de indivíduos com resposta clínica (definida como uma diminuição ≥ 100 pontos na pontuação do CDAI) na semana 6. Os dados de eficácia foram recolhidos e analisados até à semana 8 para ambos os estudos. Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos, e 75% dos doentes continuaram a receber, pelo menos, um desses medicamentos. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única de uma dose recomendada ajustada ao peso de, aproximadamente, 6 mg/kg (ver secção 4.2 do RCM de STELARA 130 mg Concentrado para solução para perfusão), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab ou placebo na semana 0.

Os doentes no estudo UNITI-1 apresentaram falência ou foram intolerantes à terapêutica prévia anti-TNF α . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram falência a 1 terapêutica prévia anti-TNF α e 52% apresentaram falência a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF α . Neste estudo, 29,1% dos doentes tiveram uma resposta inicial inadequada (não respondedores primários), 69,4% responderam mas perderam a resposta (não respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes a terapêuticas anti-TNF α .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado falência a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF α anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF α anteriormente mas não apresentaram falência à mesma (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de doentes apresentaram resposta e remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo (Tabela 5). A resposta e a remissão clínica foram significativas logo na semana 3 nos doentes tratados com ustecinumab e continuaram a melhorar até à semana 8. Nestes estudos de indução, a eficácia foi mais elevada e melhor sustentada no grupo de dose ajustada ao peso em comparação com o grupo de dose de 130 mg, por conseguinte, a dose ajustada ao peso é a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 5: Indução de Resposta e Remissão Clínica nos Estudos UNITI-1 e UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose recomendada de ustecinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose recomendada de ustecinumab N = 209
Remissão clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

Resposta com 70 pontos é definida como diminuição na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos

* Falências a anti-TNF α

** Falências a terapêutica convencional

^a p < 0,001

^b p < 0,01

O estudo de manutenção (IM-UNITI), avaliou 388 doentes que alcançaram uma resposta clínica de 100 pontos na semana 8 de indução com ustecinumab nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime subcutâneo de manutenção de 90 mg de ustecinumab em

intervalos de 8 semanas, 90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2).

Proporções significativamente maiores de doentes mantiveram a remissão e a resposta clínica nos grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo com placebo na semana 44 (ver Tabela 6).

Tabela 6: *Manutenção da Resposta e da Remissão Clínica no estudo IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)*

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas N = 129 [†]
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

* O grupo do placebo consistia em doentes que estavam a responder a ustecinumab e que foram aleatorizados para receber placebo no início da terapêutica de manutenção.

[†] Doentes que estavam em resposta clínica ao ustecinumab com 100 pontos no início da terapêutica de manutenção

[‡] Doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica com anti-TNF α

[§] Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalmente significativo (p < 0,05)

No estudo IM-UNITI, 29 de 129 doentes não mantiveram a resposta ao ustecinumab quando tratados em intervalos de 12 semanas tendo sido autorizados a ajustar a dose para receber ustecinumab em intervalos de 8 semanas. A perda de resposta foi definida como uma pontuação de CDAI \geq 220 pontos e um aumento \geq 100 pontos relativamente à pontuação de CDAI no nível basal. Nestes doentes, a remissão clínica foi alcançada em 41,4% dos doentes 16 semanas após o ajuste da dose.

Os doentes que não apresentavam uma resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 doentes) entraram para a parte não aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustecinumab nesse momento. Oito semanas depois, 50,5% dos doentes alcançaram uma resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas; entre estes doentes com dose de manutenção continuada, a maioria manteve resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na semana 44, em proporções que foram semelhantes às dos doentes que inicialmente responderam à indução com ustecinumab.

Dos 131 doentes que responderam à indução com ustecinumab e que foram aleatorizados para o grupo do placebo no início do estudo de manutenção, 51 subsequentemente deixaram de responder e receberam 90 mg de ustecinumab, por via subcutânea, em intervalos de 8 semanas. A maioria dos doentes que deixou de responder e que retomou o ustecinumab, fê-lo nas 24 semanas após a perfusão de indução. Destes 51 doentes, 70,6% alcançaram resposta clínica e 39,2% alcançaram remissão clínica 16 semanas após receberem a primeira dose subcutânea de ustecinumab.

No IM-UNITI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento num estudo de extensão. Entre os 567 doentes que entraram e foram tratados com ustecinumab na extensão do estudo, a remissão e resposta clínica foram geralmente mantidas até à semana 252, quer em doentes com falência às terapêuticas com TNF, quer naqueles com falência às terapêuticas convencionais.

Não foram identificadas novas questões de segurança na extensão deste estudo até 5 anos de tratamento em doentes com doença de Crohn.

Endoscopia

O aspeto endoscópico da mucosa foi avaliado num subestudo envolvendo 252 doentes elegíveis com atividade da doença endoscópica no nível basal. O parâmetro de avaliação primário consistiu na alteração relativamente ao nível basal na *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD), uma pontuação composta, envolvendo 5 segmentos ileo-cólicos, da presença/tamanho de úlceras, proporção da superfície da mucosa coberta por úlceras, proporção da superfície da mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/estenoses. Na semana 8, após a dose de indução única intravenosa, a alteração na pontuação SES-CD foi superior no grupo do ustecinumab (n = 155, alteração média = -2,8) relativamente ao grupo do placebo (n = 97, alteração média = -0,7, p = 0,012).

Resposta das Fístulas

Num subgrupo de doentes com fístulas abertas no nível basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dos doentes tratados com ustecinumab alcançaram uma resposta das fístulas nas 44 semanas (definida como uma redução $\geq 50\%$ no número de fístulas abertas relativamente ao nível basal do estudo de indução) em comparação com 5/11 (45,5%) do grupo exposto ao placebo.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada através do questionário da doença intestinal inflamatória (IBDQ) e do SF-36. Na semana 8, os doentes que receberam ustecinumab demonstraram melhorias superiores e com significado clínico, estatisticamente significativas, na pontuação total do IBDQ e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36, em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 no estudo UNITI-2, em comparação com o placebo. Estas melhorias foram, geralmente, melhor sustentadas nos doentes tratados com ustecinumab no estudo IM-UNITI até à semana 44 em comparação com o placebo. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde foi geralmente mantida durante a extensão até à semana 252.

Colite Ulcerosa

A segurança e a eficácia do ustecinumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos, em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave ((pontuação Mayo entre 6 e 12; sub-pontuação endoscópica ≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu num estudo de indução intravenosa (denominado UNIFI-I) com tratamento de até 16 semanas, seguido de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (referido como UNIFI-M) por via subcutânea, de 44 semanas o que representa pelo menos 52 semanas de terapêutica.

Os resultados da eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M basearam-se na revisão central de endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 doentes. O objetivo primário do estudo de indução foi a proporção de indivíduos em remissão clínica à semana 8. Os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única ou de uma dose recomendada ajustada ao peso de aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabela 1, secção 4.2), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab, ou placebo na semana 0.

Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminosalicilatos e 90% dos doentes continuaram a tomar pelo menos um destes medicamentos. Os doentes incluídos

tinham que apresentar falência à terapêutica convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou pelo menos a um biológico (um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab). 49% dos doentes apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico (dos quais 94%, não tinham sido submetidos a uma terapêutica com um biológico). 51% dos doentes apresentaram falência ou intolerância a um biológico. Aproximadamente 50% dos doentes apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica prévia com anti-TNF α (dos quais 48% eram não respondedores primários) e 17% apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica anti-TNF α e vedolizumab.

No estudo UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de doentes encontrava-se em remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo na semana 8 (Tabela 7). Logo na semana 2, na visita inicial programada do estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de doentes com ustecinumab não teve sangramento retal ou alcançou frequência normal de defecação em comparação com os doentes que receberam placebo. Foram observadas diferenças significativas na pontuação parcial de Mayo e na remissão sintomática entre o ustecinumab e o placebo logo na semana 2.

A eficácia foi mais elevada no grupo com dose ajustada ao peso (6 mg/kg) comparativamente ao grupo com dose de 130 mg nos objetivos selecionados, e a dose ajustada ao peso é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 7: Resumo dos Objetivos Chave de Eficácia no estudo UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N = 319	Dose recomendada de ustecinumab[‡] N = 322
Remissão Clínica*	5%	16% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta Clínica[§]	31%	62% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica biológica [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa[†]	14%	27% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão Sintomática[‡]	23%	45% ^b
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas[‡]	8%	21% ^b

- £ Dose de infusão de ustecinumab utilizando o regime de dose ajustada ao peso especificado na *Tabela 1*.
- * A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .
- § A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.
- ¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.
- † A cicatrização da mucosa é definida como uma sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.
- ‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.
- ‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.
- a $p < 0,001$
- b Significância nominal ($p < 0,001$)
- c Significância nominal ($p < 0,05$)

O estudo UNIFI-M avaliou 523 doentes que alcançaram resposta clínica com administração IV única de ustecinumab no estudo UNIFI-I. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime de manutenção subcutânea de 90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas, 90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de STELARA solução injetável (frasco para injetáveis) e da solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia).

Proporções significativamente maiores de doentes encontravam-se em remissão clínica em ambos os grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo de placebo na semana 44 (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resumo das Medidas Chave de Eficácia no estudo UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde o início da dose de indução)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustecinumab a cada 8 Semanas N = 176	90 mg de ustecinumab a cada 12 Semanas N = 172
Remissão Clínica **	24%	44% ^a	38% ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^e
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^e
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica Livre de Corticosteroides [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d

Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas †	28%	48% ^c	41% ^d
--	-----	------------------	------------------

* Após resposta a ustecinumab IV.

** A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

§ A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos com ou uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

† A cicatrização da mucosa é definida como sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

£ A manutenção da remissão clínica até à Semana 44 é definida como doentes em remissão clínica até à semana 44 entre doentes em remissão clínica no início da manutenção.

€ Remissão clínica livre de corticosteroides é definida como doentes em remissão clínica e que não se encontram a receber corticosteroides na Semana 44.

l Remissão Sustentada é definida como remissão parcial de Mayo $> 80\%$ de todas as visitas prévias à Semana 44 e remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Significância nominal ($p < 0,001$)

^d Significância nominal ($p < 0,05$)

^e Não é estatisticamente significante

O efeito benéfico do ustecinumab na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e manutenção tanto em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica biológica, assim como, naqueles que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista do TNF α incluindo em doentes com uma ausência de resposta primária à terapêutica com antagonista do TNF α . Foi também observado um efeito benéfico na indução em doentes que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista TNF α e vedolizumab, contudo, o número de doentes neste subgrupo era demasiado pequeno para retirar conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução com ustecinumab na semana 16

Os doentes tratados com ustecinumab que não responderam à semana 8 do estudo UNIFI-I receberam uma administração de 90 mg SC de ustecinumab na semana 8 (36% dos doentes). Desses doentes, 9% dos doentes inicialmente aleatorizados para a dose de indução recomendada alcançaram remissão clínica e 58% alcançaram resposta clínica na semana 16.

Os doentes que não se encontravam em resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 do estudo UNIFI-I, mas que responderam à semana 16 (157 doentes), entraram na parte não aleatorizada do estudo UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas, entre esses doentes, a maioria (62%) manteve resposta e 30% alcançaram a remissão na semana 44.

Extensão do Estudo

No estudo UNIFI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento na extensão do estudo. Entre os 400 doentes que participaram e foram tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas na extensão do estudo, foi mantida, de uma forma geral, a remissão sintomática até à semana 200 para os doentes que falharam a terapêutica convencional (mas não uma terapêutica biológica) e aqueles que falharam a terapêutica biológica, incluindo os que falharam anti-TNF e vedolizumab. Entre os doentes que receberam tratamento com ustecinumab durante 4 anos e foram avaliados utilizando a pontuação de Mayo completa na semana 200 de manutenção, respetivamente 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica.

A análise de segurança que incluiu 457 doentes (1289,9 pessoa-anos) seguidas até às 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e a semana 220 que foi comparável com o observado até à semana 44.

Não foram identificadas novas questões de segurança nesta extensão de estudo com até 4 anos de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como uma subpontuação de Mayo endoscópica de 0 e foi observada inicialmente na semana 8 do estudo UNIFI-I. Na semana 44 do estudo UNIFI-M, foi alcançada em 24% e 29% dos doentes tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas, respetivamente, em comparação com 18% dos doentes no grupo de placebo.

Cicatrização histológica e histo-endoscópica da mucosa

A cicatrização histológica (definida como a infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foi avaliada na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 da UNIFI-M. Na semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de doentes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) em comparação com doentes no grupo placebo (22%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais doentes em cicatrização histológica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) em comparação com placebo (33%).

Um objetivo combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definido como indivíduos com cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 do estudo UNIFI-M. Os doentes que receberam ustecinumab na dose recomendada mostraram melhorias significativas no objetivo da cicatrização da mucosa histo-endoscópica à semana 8 no grupo com ustecinumab (18%) em comparação com o grupo placebo (9%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada significativamente mais em doentes em cicatrização da mucosa histo-endoscópica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelos questionários Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D).

Na semana 8 do estudo UNIFI-I, os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores e clinicamente relevantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D, e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36 e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 em comparação com placebo. Essas melhorias foram mantidas em doentes tratados com ustecinumab no estudo UNIFI-M até à semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi mantida, de forma geral, durante a extensão até à semana 200.

Os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores na produtividade no trabalho do que os doentes que receberam placebo, conforme verificado por maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da atividade, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas com a colite ulcerosa (UC)

Até à semana 8 do estudo UNIFI-I, as proporções de indivíduos com hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa foram significativamente menores para doentes no grupo da dose recomendada de ustecinumab (1,6%, 5/322) em comparação com indivíduos no grupo de placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa dos que receberam ustecinumab na dose de indução recomendada em comparação com 0,6% (2/319) indivíduos no grupo placebo.

Até a semana 44 do estudo UNIFI-M, foi observado um número significativamente inferior de hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa em indivíduos no grupo com ustecinumab combinado (2,0%, 7/348) em comparação com indivíduos do grupo placebo (5,7%, 10/175). Um número inferior de indivíduos no grupo de ustecinumab (0,6%, 2/348) foi submetido a cirurgias

relacionadas com a doença da colite ulcerosa em comparação com doentes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até à semana 44.

Imunogenicidade

Durante o tratamento com ustecinumab podem desenvolver-se anticorpos contra o ustecinumab e a maioria é neutralizante. A formação de anticorpos anti-ustecinumab está associada ao aumento da depuração de ustecinumab e à redução de eficácia do ustecinumab, exceto em doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa nos quais não foi observada redução de eficácia. Não existe correlação aparente entre a presença de anticorpos anti-ustecinumab e a ocorrência de reações no local de injeção.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença de Crohn e colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre o uso pediátrico). A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A mediana do tempo até atingir a concentração sérica máxima (t_{max}) foi de 8,5 dias após uma administração única de 90 mg por via subcutânea em indivíduos saudáveis. As medianas dos valores de t_{max} do ustecinumab após administrações únicas subcutâneas de 45 mg ou 90 mg em doentes com psoríase foram comparáveis às observadas em indivíduos saudáveis.

A biodisponibilidade absoluta do ustecinumab após uma administração única subcutânea foi estimada em 57,2% nos doentes com psoríase.

Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal (V_z) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase encontra-se dentro do intervalo de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformação

Desconhece-se a via metabólica exata do ustecinumab.

Eliminação

A mediana da depuração sistémica (Cl) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase situa-se entre 1,99 e 2,34 ml/dia/kg. A mediana da semivida ($t_{1/2}$) do ustecinumab foi de, aproximadamente, 3 semanas nos doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn ou colite ulcerosa situando-se entre 15 e 32 dias em todos os estudos na psoríase e artrite psoriática. Numa análise farmacocinética da população, a depuração aparente (Cl/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) foram de 0,465 l/d e 15,7 l, respetivamente, nos doentes com psoríase. A Cl/F do ustecinumab não foi alterada pelo género. A análise farmacocinética da população demonstrou a existência de uma tendência para uma maior depuração do ustecinumab em doentes com teste positivo para anticorpos ao ustecinumab.

Linearidade da dose

A exposição sistémica do ustecinumab (C_{max} e AUC) aumentou de uma forma aproximadamente proporcional à dose após uma administração única intravenosa de doses situadas no intervalo entre 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg ou após uma administração única subcutânea de doses de aproximadamente 24 mg a 240 mg nos doentes com psoríase.

Dose única versus doses múltiplas

Os perfis de concentração sérica/tempo do ustecinumab foram geralmente previsíveis após a administração de uma dose única ou de doses múltiplas, por via subcutânea. Nos doentes com psoríase, as concentrações séricas de ustecinumab no estado estacionário foram atingidas na Semana 28 após a administração de doses subcutâneas iniciais nas Semanas 0 e 4, seguidas de doses em intervalos de 12 semanas. A mediana da concentração mínima no estado estacionário situa-se entre

0,21 µg/ml e 0,26 µg/ml (45 mg) e entre 0,47 µg/ml e 0,49 µg/ml (90 mg). Não se verificou acumulação aparente na concentração sérica de ustecinumab ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea em intervalos de 12 semanas.

Nos doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, após uma dose intravenosa de ~6 mg/kg, iniciada na semana 8, foi iniciada uma administração de manutenção, por via subcutânea, de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 ou 12 semanas. A concentração de ustecinumab no estado estacionário foi atingida no início da segunda dose de manutenção. Em doentes com doença de Crohn, a mediana da concentração mínima no estado estacionário situou-se entre 1,97 µg/ml e 2,24 µg/ml e entre 0,61 µg/ml e 0,76 µg/ml para 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas e 12 semanas, respetivamente. Em doentes com colite ulcerosa, a mediana da concentração mínima no estado estacionário situou-se entre 2,69 µg/ml e 3,09 µg/ml e entre 0,92 µg/ml e 1,19 µg/ml para 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas. Os níveis mínimos de ustecinumab no estado estacionário resultantes de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação com os níveis mínimos no estado estacionário resultantes de 90 mg em intervalos de 12 semanas.

Impacto do peso na farmacocinética

Numa análise farmacocinética da população, utilizando dados de doentes com psoríase, verificou-se que o peso corporal era a covariável com o efeito mais significativo sobre a depuração do ustecinumab. A mediana da Cl/F nos doentes com peso > 100 kg foi, aproximadamente, 55% superior em comparação com os doentes com peso ≤ 100 kg. A mediana de V/F nos doentes com peso > 100 kg foi, aproximadamente, 37% superior em comparação com os doentes com peso ≤ 100 kg. A mediana das concentrações séricas mínimas do ustecinumab nos doentes com maior peso (> 100 kg) no grupo com 90 mg foi comparável à dos doentes com menor peso (≤ 100 kg) no grupo com 45 mg. Numa análise farmacocinética da população com carácter confirmatório, obtiveram-se resultados semelhantes utilizando dados de doentes com artrite psoriática.

Ajuste da frequência de dose

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, com base em dados observados e análises de farmacocinética da população, indivíduos aleatorizados que deixaram de responder ao tratamento apresentaram concentrações séricas de ustecinumab inferiores, ao longo do tempo, em comparação com doentes que não deixaram de responder. Na doença de Crohn, o ajuste da dose de 90 mg a cada 12 semanas para 90 mg a cada 8 semanas foi associado a um aumento das concentrações séricas mínimas de ustecinumab e um aumento correspondente da eficácia. Na colite ulcerosa, as simulações baseadas num modelo farmacocinético da população demonstraram que o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para a cada 8 semanas seria previsto resultar num aumento das concentrações mínimas de ustecinumab no estado estacionário em 3 vezes. Adicionalmente, com base em dados de ensaios clínicos em doentes com colite ulcerosa, foi estabelecida uma relação positiva de exposição-resposta entre as concentrações mínimas, a remissão clínica e a cicatrização da mucosa.

Populações especiais

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal ou afeção hepática. Não foram realizados estudos específicos em doentes idosos.

A farmacocinética do ustecinumab foi comparável, de uma forma geral, entre doentes com psoríase e colite ulcerosa Asiáticos e não Asiáticos.

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, a variabilidade da depuração do ustecinumab foi afetada pelo peso corporal, nível sérico de albumina, sexo, e estado de anticorpos a ustecinumab, embora o peso corporal tenha sido a principal covariável que afetou o volume de distribuição. Adicionalmente na doença de Crohn, a depuração foi afetada pela Proteína C Reativa, estado de falência ao antagonista do TNF, raça (asiático *versus* não-asiático). O impacto destas covariáveis situou-se dentro de ± 20% do valor normal ou de referência do respetivo parâmetro farmacocinético, assim o ajuste da dose não é necessário para estas covariáveis. A utilização concomitante de imunomoduladores não teve um impacto significativo na distribuição do ustecinumab.

Na análise farmacocinética da população, não se verificaram indícios de quaisquer efeitos do tabaco ou do álcool sobre a farmacocinética do ustecinumab.

A biodisponibilidade de ustecinumab foi comparável após a administração por seringa ou caneta pré-cheia.

A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos.

Regulação enzimática do CYP450

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados num estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, que demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23, em concentrações de 10 ng/ml não alteraram a atividade enzimática humana do CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4; ver secção 4.5).

Foi conduzido um estudo de interação medicamentosa, aberto, de fase 1, o Estudo CNTO1275CRD1003, para avaliar o efeito de ustecinumab na atividade enzimática do citocromo P450 após indução e dose de manutenção em doentes com doença de Crohn ativa (n=18). Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição de cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando utilizados concomitantemente com ustecinumab à dose recomendada aprovada em doentes com doença de Crohn (ver secção 4.5).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais (ex. toxicidade de órgãos) para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, incluindo avaliações de farmacologia de segurança. Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em macacos *cynomolgus*, não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade masculina nem anomalias congénitas ou toxicidade de desenvolvimento. Não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade feminina utilizando um anticorpo análogo à IL-12/23 em ratos.

Os níveis de dose em estudos em animais eram, aproximadamente, 45 vezes superiores à maior dose equivalente a ser administrada em doentes com psoríase e deram origem a concentrações séricas máximas em macacos que eram mais de 100 vezes superiores às observadas no ser humano.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ustecinumab devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a proteína IL-12/23 p40 de roedores.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Monocloridrato de L-histidina mono-hidratado
Polissorbato 80 (E433)
Sacarose
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

STELARA 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia
3 anos

STELARA 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia
3 anos

As canetas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C, por um período único máximo de até 30 dias na embalagem original, para proteger da luz. É necessário registar a data quando a seringa pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico e a data de eliminação no espaço para o efeito, presente na embalagem. A data de eliminação não deve exceder o prazo de validade original impresso na embalagem. Quando uma caneta pré-cheia é conservada à temperatura ambiente (até 30°C), esta não deve voltar de novo ao frigorífico. Eliminar a caneta pré-cheia se esta não foi utilizada dentro de 30 dias, quando conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer mais cedo.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C). Não congelar.

Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se necessário, as canetas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C (ver secção 6.3).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

STELARA 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

0,5 ml de solução numa seringa de 1 ml, de vidro tipo I, com uma agulha fixa de aço inoxidável incorporada numa caneta pré-cheia com uma proteção da agulha passiva. A proteção da agulha dentro da cobertura inferior da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex).

STELARA 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

1 ml de solução numa seringa de 1 ml, de vidro tipo I, com uma agulha fixa de aço inoxidável incorporada numa caneta pré-cheia com uma proteção da agulha passiva. A proteção da agulha dentro da cobertura inferior da caneta pré-cheia contém borracha natural seca (um derivado do látex).

STELARA está disponível numa embalagem com 1 caneta pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução na caneta pré-cheia de STELARA não deve ser agitada. A solução deve ser inspecionada visualmente em relação à presença de pequenas partículas ou de descoloração antes da administração subcutânea. A solução é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarela clara e pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Este aspeto não é invulgar em soluções proteicas. O medicamento não deve ser utilizado se a solução apresentar descoloração ou turvação, ou se estiverem presentes pequenas partículas estranhas. Antes da administração, STELARA deve estar à temperatura ambiente para a injeção (aproximadamente meia-hora). São fornecidas no folheto informativo instruções detalhadas para a administração.

STELARA não contém conservantes, pelo que qualquer medicamento não utilizado que permaneça na caneta pré-cheia não deve ser utilizado. STELARA é fornecido numa caneta pré-cheia de administração única. A caneta pré-cheia nunca deve ser reutilizada. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

STELARA 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/08/494/006

STELARA 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia
EU/1/08/494/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de janeiro de 2009
Data da última renovação: 19 de setembro de 2013

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

03/2025

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.