ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL (5 mg/mL).

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano, che lega interleuchina (IL)-12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione

La soluzione è limpida, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Malattia di Crohn
STELARA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

Colite ulcerosa
STELARA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad una terapia biologica oppure che presentano controindicazioni mediche a tali terapie (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

STELARA concentrato per soluzione per infusione deve essere usato sotto la guida e la supervisione di medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Crohn o della colite ulcerosa. STELARA concentrato per soluzione per infusione deve essere utilizzato solo per la dose di induzione endovenosa.

Posologia

Malattia di Crohn e colite ulcerosa
Il trattamento con STELARA deve essere iniziato con una singola dose per via endovenosa in base al peso corporeo. La soluzione per infusione deve essere composta dal numero di flaconcini di STELARA 130 mg come specificato nella tabella 1 (vedere paragrafo 6.6 per la preparazione).

Tabella 1. Dose endovenosa iniziale di STELARA

Peso corporeo del paziente al momento della somministrazione	Dose raccomandata[a]	Numero di flaconcini di STELARA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Approssimativamente 6 mg/kg

La prima dose per via sottocutanea deve essere somministrata alla settimana 8 dopo la dose per via endovenosa. Per la posologia del successivo regime di dosaggio per via sottocutanea, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA soluzione per iniezione (flaconcino) e soluzione per iniezione in siringa preriempita o in penna preriempita.

Anziani (≥ 65 anni)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica
STELARA non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di STELARA per il trattamento della malattia di Crohn o della colite ulcerosa nei bambini al di sotto di 18 anni di età non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
STELARA 130 mg è esclusivamente per uso endovenoso. Deve essere somministrato in un periodo di almeno un'ora.
Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante (per esempio tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni
Ustekinumab può aumentare il rischio di contrarre infezioni e di riattivare quelle latenti.
Negli studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, sono state osservate gravi infezioni batteriche, fungine e virali nei pazienti in terapia con STELARA (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti trattati con ustekinumab sono state riportate infezioni opportunistiche, inclusa la riattivazione della tubercolosi, altre infezioni batteriche opportunistiche (incluse infezione da micobatteri atipici, meningite da Listeria, polmonite da Legionella e nocardiosi), infezioni micotiche opportunistiche, infezioni virali opportunistiche (inclusa encefalite causata da herpes simplex 2) e infezioni parassitarie (inclusa toxoplasmosi oculare).

Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di STELARA in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con STELARA, tutti i pazienti devono essere valutati per escludere la presenza di infezione da tubercolosi. STELARA non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). È necessario iniziare il trattamento dell'infezione latente da tubercolosi prima di somministrare STELARA. Occorre valutare l'opportunità di intraprendere una terapia anti-tubercolare prima di iniziare STELARA, nei pazienti con un'anamnesi positiva per tubercolosi latente o attiva, nei quali non è possibile confermare un adeguato percorso terapeutico. I pazienti che sono in terapia con STELARA, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.

È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica, se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente e STELARA non deve essere somministrato fino a che l'infezione non si risolve.

Neoplasie
Gli immunosoppressori come ustekinumab possono aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie. Alcuni pazienti, cui è stato somministrato STELARA in corso di studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, hanno sviluppato neoplasie cutanee e non cutanee (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di neoplasie può essere più elevato nei pazienti affetti da psoriasi che sono stati trattati con altri medicinali biologici durante il decorso della loro malattia.

Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie o in cui il trattamento con STELARA è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie in corso di studio. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con STELARA in questi pazienti.

Tutti i pazienti, in particolare quelli con una età superiore ai 60 anni, pazienti con una storia clinica di prolungata terapia immunosoppressiva o con una storia di trattamento PUVA, devono essere monitorati per la comparsa di carcinoma cutaneo non-melanoma (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità sistemica e respiratoria
Sistemica
Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi, in alcuni casi anche alcuni giorni dopo il trattamento. Si sono verificati anafilassi ed angioedema. Nel caso in cui si manifestino una reazione anafilattica o altre reazioni di ipersensibilità gravi, deve essere istituita una terapia adeguata e deve essere interrotta la somministrazione di STELARA (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni correlate all'infusione
Nell'ambito degli studi clinici sono state osservate reazioni correlate all'infusione (vedere paragrafo 4.8). In ambito post-commercializzazione sono state riportate gravi reazioni correlate all'infusione, comprese reazioni anafilattiche all'infusione medesima. Se si osserva una reazione grave o potenzialmente letale, deve essere istituto un trattamento adeguato e l'uso di ustekinumab deve essere interrotto.

Respiratoria
Durante l'uso post-approvazione di ustekinumab sono stati riportati casi di alveolite allergica, polmonite eosinofila e polmonite organizzata non infettiva. In seguito alla somministrazione da una a tre dosi, le manifestazioni cliniche includevano tosse, dispnea e infiltrati interstiziali. Esiti gravi hanno incluso insufficienza respiratoria e ospedalizzazione prolungata. Sono stati riportati miglioramenti dopo l'interruzione di ustekinumab e anche, in alcuni casi, dopo la somministrazione di corticosteroidi. Se è stata esclusa un'infezione e la diagnosi è confermata, interrompere l'uso di ustekinumab e istituire un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Eventi cardiovascolari
In uno studio osservazionale post-marketing sono stati osservati eventi cardiovascolari compresi infarto miocardico e accidente cerebrovascolare in pazienti affetti da psoriasi esposti a STELARA. I

fattori di rischio per le malattie cardiovascolari devono essere valutati regolarmente durante il trattamento con STELARA.

Vaccinazioni
Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi (come il bacillo di Calmette e Guérin, BCG) in concomitanza con il trattamento con STELARA. Non sono stati condotti studi clinici specifici in pazienti cui siano stati somministrati recentemente vaccini virali o batterici vivi. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con STELARA. Prima di somministrare un vaccino virale o batterico vivo, il trattamento con STELARA deve essere interrotto per almeno 15 settimane dopo l'ultima somministrazione e può essere ripreso non prima di 2 settimane dopo la vaccinazione. Il medico che prescrive la terapia, è tenuto a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del vaccino, per avvalersi di ulteriori dati e indicazioni in merito all'uso concomitante di agenti immunosoppressivi post-vaccinazione.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

I pazienti in terapia con STELARA possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi.

Il trattamento a lungo termine con STELARA non sopprime la risposta immunitaria umorale al polisaccaride pneumococcico o al vaccino contro il tetano (vedere paragrafo 5.1).

Terapia immunosoppressiva concomitante
La sicurezza e l'efficacia di STELARA in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate negli studi sulla psoriasi. Negli studi clinici sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non ha dimostrato influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA. Negli studi sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA. È necessario usare cautela quando si prende in considerazione l'uso concomitante di altri immunosoppressori e STELARA, o quando si proviene da un trattamento con altri immunosoppressori biologici (vedere paragrafo 4.5).

Immunoterapia
STELARA non è stato valutato in pazienti che sono stati sottoposti a immunoterapia per le allergie. Non è noto se STELARA possa avere effetti sull'immunoterapia per le allergie.

Gravi condizioni della pelle
Nei pazienti con psoriasi, la dermatite esfoliativa è stata riportata dopo il trattamento con ustekinumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con psoriasi a placche possono sviluppare psoriasi eritrodermica, con sintomi che possono essere clinicamente indistinguibili dalla dermatite esfoliativa, come decorso naturale della malattia. Come parte del monitoraggio dei pazienti con psoriasi, i medici devono prestare attenzione ai sintomi della psoriasi eritrodermica o della dermatite esfoliativa. Se si verificano questi sintomi, deve essere instituita una terapia appropriata. STELARA deve essere interrotto se si sospetta una reazione al farmaco.

Condizioni correlate al lupus
In pazienti trattati con ustekinumab sono stati riportati casi di condizioni correlate al lupus, inclusi lupus eritematoso cutaneo e sindrome simil-lupoide. In caso di lesioni, specialmente in aree della pelle esposte al sole o in presenza di artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico. Se viene confermata la diagnosi di condizione correlata al lupus, ustekinumab deve essere interrotto, e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)
Complessivamente non sono state osservate differenze nell'efficacia o sicurezza di STELARA in pazienti con età superiore o uguale a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani nell'ambito di studi clinici nelle indicazioni approvate, tuttavia il numero di pazienti di età superiore o uguale a 65 anni non è sufficiente per determinare se essi rispondono in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani. A causa della maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana in generale, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti anziani.

Contenuto di sodio

STELARA contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio". STELARA è tuttavia diluito in soluzione di sodio cloruro 9 mg / ml (0,9%) per infusione. Questo deve essere preso in considerazione per i pazienti a dieta controllata di sodio (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a STELARA.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Non sono stati effettuati studi di interazione nell'uomo. Nelle analisi di farmacocinetica nella popolazione di pazienti degli studi di Fase 3, è stato esaminato l'effetto dei medicinali concomitanti più comunemente usati nei pazienti affetti da psoriasi (compresi paracetamolo, ibuprofene, acido acetilsalicilico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sul profilo farmacocinetico di ustekinumab. Non è stata riscontrata alcuna interazione con questi medicinali somministrati in concomitanza. La base di questa analisi è stata la presenza di almeno 100 pazienti (> 5% della popolazione in studio), trattati in concomitanza con questi medicinali per almeno il 90% del periodo dello studio. La farmacocinetica di ustekinumab non è stata influenzata dall'uso concomitante di MTX, FANS, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroidi orali nei pazienti con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa, né da una precedente esposizione ad agenti anti-TNFα nei pazienti con artrite psoriasica o malattia di Crohn, né da una precedente esposizione ad agenti biologici (vale a dire, agenti anti-TNFα e/o vedolizumab) nei pazienti con colite ulcerosa.

I risultati di uno studio *in vitro* non indicano la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti che assumono in concomitanza substrati del CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi sulla psoriasi, non sono stati valutati i profili di sicurezza e di efficacia di STELARA, somministrato in associazione ad immunosoppressori, compresi agenti biologici o fototerapia. Negli studi sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza e l'efficacia di STELARA. Negli studi sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 15 settimane dopo la sospensione dello stesso.

Gravidanza
Non ci sono sufficienti dati sull'uso di ustekinumab durante la gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di STELARA in gravidanza.

Ustekinumab attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero di bambini nati da pazienti trattate con ustekinumab durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo fenomeno non è noto, tuttavia il rischio di infezione nei bambini esposti a ustekinumab in utero potrebbe essere maggiore dopo la nascita. La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Allattamento
Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata suggeriscono che ustekinumab sia escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Non è noto se ustekinumab sia assorbito a livello sistemico dopo l'ingestione. Data la capacità di ustekinumab di scatenare reazioni avverse nei lattanti, la decisione se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione, o la somministrazione della terapia con STELARA deve essere presa prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio del trattamento con STELARA per la madre.

Fertilità
Gli effetti di ustekinumab sulla fertilità umana non sono stati valutati (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

STELARA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comuni con ustekinumab (> 5%) nelle fasi controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti sono state nasofaringite e mal di testa. La maggior parte è stata ritenuta lieve e non è stato necessario interrompere la terapia oggetto di studio.
Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate con STELARA sono reazioni di ipersensibilità gravi inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.4). Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
I dati di sicurezza di seguito riportati riflettono l'esposizione ad ustekinumab negli adulti in 14 studi clinici di fase II e fase III, che hanno coinvolto 6.709 pazienti (4.135 con psoriasi e/o artrite psoriasica, 1.749 con malattia di Crohn e 825 pazienti con colite ulcerosa). Questo include l'esposizione a STELARA nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici per almeno 6 mesi o 1 anno (4.577 e 3.253 pazienti rispettivamente con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa) ed esposizione per almeno 4 o 5 anni (rispettivamente 1.482 e 838 pazienti con psoriasi).

La Tabella 2 riporta una lista delle reazioni avverse riscontrate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti, così come le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse al farmaco sono state elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando la seguente convenzione: Molto comune (≥ 1/10), Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), Non comune (da ≥ 1/1.000 a

< 1/100), Raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Lista delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza: reazione avversa**
Infezioni e infestazioni	Comune: infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite Non comune: cellulite, infezioni dentali, herpes zoster, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione micotica vulvovaginale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni di ipersensibilità (inclusi eruzione cutanea, orticaria) Raro: reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi anafilassi, angioedema)
Disturbi psichiatrici	Non comune: depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune: capogiro, cefalea Non comune: paralisi facciale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: dolore orofaringeo Non comune: congestione nasale Raro: alveolite allergica e polmonite eosinofila Molto raro: polmonite in via di organizzazione*
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito Non comune: psoriasi pustolosa, esfoliazione cutanea, acne Raro: dermatite esfoliativa, vasculite da ipersensibilità Molto raro: pemfigoide bolloso, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: dolore dorsale, mialgia, artralgia Molto raro: sindrome simil-lupoide
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: stanchezza, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione Non comune: reazioni in sede di iniezione (compresi emorragia, ematoma, indurimento, tumefazione e prurito), astenia

* Vedere paragrafo 4.4, Reazioni di ipersensibilità sistemica e respiratoria.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni
In alcuni studi controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa, la frequenza di infezione o di infezione grave è stata analoga fra i pazienti trattati con ustekinumab e quelli trattati con placebo. Nella fase di trattamento con placebo in questi studi clinici, la frequenza di infezione è stata 1,36 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab e 1,34 in quelli che hanno ricevuto placebo. Casi di infezioni gravi si sono verificati nella misura di 0,03 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab (30 infezioni gravi in 930 anni-paziente di *follow-up*) e di 0,03 in pazienti trattati con placebo (15 infezioni gravi in 434 anni-paziente di *follow-up*) (vedere paragrafo 4.4).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sulla artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, che rappresentano 11.581 anni-paziente di esposizione in 6.709 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,0 anni; 1,1 anni per gli studi sulla malattia psoriasica, 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn e 1,0 anni per gli studi sulla colite ulcerosa. La frequenza di infezione è stata 0,91 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab e la frequenza delle infezioni gravi è stata 0,02 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab (199 infezioni gravi in 11.581 anni-paziente di *follow-up*) e le infezioni gravi riportate comprendevano polmonite, ascesso anale, cellulite, diverticolite, gastroenterite e infezioni virali.

Negli studi clinici, i pazienti con tubercolosi latente che sono stati trattati contemporaneamente con isoniazide non hanno sviluppato tubercolosi.

Neoplasie
Nelle fasi controllate con placebo degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'incidenza delle neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, è stata 0,11 per 100 anni-paziente di *follow-up* per quanto riguarda i pazienti trattati con ustekinumab (1 paziente su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,23 per i pazienti trattati con placebo (1 paziente su 434 anni-paziente di *follow-up*). L'incidenza del carcinoma cutaneo non melanoma è stata 0,43 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti in terapia con ustekinumab (4 pazienti su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,46 per i pazienti trattati con placebo (2 pazienti su 433 anni-paziente di *follow-up*).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sulla artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, che rappresentano 11.561 anni-paziente di esposizione in 6.709 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,0 anni; 1,1 anni per gli studi sulla malattia psoriasica, 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn e 1,0 anni per gli studi sulla colite ulcerosa. Sono state riportate neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, in 62 pazienti su 11.561 anni-paziente di *follow-up* (incidenza dello 0,54 per 100 anni-paziente di *follow-up* per pazienti trattati con ustekinumab). L'incidenza di neoplasie riportata in pazienti trattati con ustekinumab è paragonabile all'incidenza attesa nella popolazione generale (tasso di incidenza standardizzato = 0,93 [intervallo di confidenza al 95%: 0,71, 1,20], corretto per età, sesso e razza). Le neoplasie, diverse dal carcinoma cutaneo non-melanoma, osservate con maggiore frequenza sono state cancro della prostata, cancro del colon-retto, melanoma e carcinoma mammario. L'incidenza del carcinoma cutaneo non-melanoma è stata 0,49 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti trattati con ustekinumab (56 pazienti su 11.545 anni-paziente di *follow-up*). Il rapporto tra i pazienti con tumori della pelle a cellule basali rispetto a cellule squamose (3:1) è comparabile con il rapporto atteso nella popolazione generale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di ipersensibilità e da infusione
Negli studi di induzione endovenosa in malattia di Crohn e in colite ulcerosa non sono stati riportati eventi di anafilassi o altre reazioni severe all'infusione a seguito della somministrazione della singola dose per via endovenosa. In questi studi, il 2,2% dei 785 pazienti trattati con placebo e l'1,9% dei 790 pazienti trattati con la dose raccomandata di ustekinumab hanno riportato eventi avversi verificatisi durante o entro un'ora dall'infusione. Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni severe correlate all'infusione, incluse reazioni anafilattiche all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche
La sicurezza di ustekinumab è stata studiata in due studi di fase 3 su pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a severa. Il primo studio ha interessato 110 pazienti con età compresa tra i 12 e 17 anni trattati fino a 60 settimane, mentre il secondo studio ha interessato 44 pazienti con età compresa tra i 6 e gli 11 anni trattati fino a 56 settimane. In generale, gli eventi avversi riportati in questi due studi relativi ai dati sulla sicurezza fino a 1 anno erano simili a quelli osservati negli studi precedenti condotti sugli adulti con psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole del medicinale fino a 6 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa in studi clinici, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per riscontrare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleuchina, codice ATC: L04AC05.

Meccanismo d'azione
Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12Rβ1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule *natural killer* (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T *helper* 1 (Th1), IL-23 induce il *pathway* del T *helper 1*7 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi, l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa.

Attraverso il legame alla subunità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici nella psoriasi, nell'artrite psoriasica, nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa, interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie.

Nei pazienti con malattia di Crohn, il trattamento con ustekinumab ha comportato una diminuzione degli indici infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione è stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento. La PCR è stata valutata durante lo studio di estensione e le riduzioni osservate durante il mantenimento sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252.

Nei pazienti con colite ulcerosa, il trattamento con ustekinumab ha comportato una riduzione dei marker infiammatori, tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione è stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento e lo studio di estensione fino alla settimana 200.

Immunizzazione
Durante l'estensione a lungo termine dello Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2), i pazienti adulti trattati con STELARA per almeno 3,5 anni hanno mostrato risposte anticorpali simili sia per il polisaccaride pneumococcico che per il vaccino contro il tetano come un gruppo di controllo di pazienti psoriasici trattati con farmaci non sistemici. Una simile proporzione di pazienti adulti ha

sviluppato livelli protettivi di anticorpi anti-pneumococco e anti-tetano e i titoli anticorpali erano simili tra i pazienti trattati con STELARA e i pazienti del gruppo di controllo.

Efficacia clinica

Malattia di Crohn
La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] = indice di attività della malattia di Crohn ≥ 220 e ≤ 450). Il programma di sviluppo clinico consisteva in due studi di induzione endovenosa di 8 settimane (UNITI-1 e UNITI-2) seguito da uno studio randomizzato di sospensione di mantenimento di 44 settimane per via sottocutanea (IM-UNITI) consistente in 52 settimane di terapia.

Gli studi di induzione hanno coinvolto 1.409 pazienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). L'endpoint primario di entrambi gli studi di induzione è stata la percentuale di soggetti in risposta clinica (definita come riduzione dell'indice CDAI di ≥ 100 punti) alla settimana 6. I dati di efficacia sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 8 per entrambi gli studi. Dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori, aminosalicilati ed antibiotici sono stati consentiti e il 75% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola somministrazione endovenosa di una dose raccomandata variabile in base al peso di circa 6 mg/kg (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2), o di una dose fissa di 130 mg di ustekinumab, o di placebo alla settimana 0.

I pazienti in UNITI-1 non hanno risposto o erano intolleranti alla precedente terapia anti-TNFα. Circa il 48% dei pazienti non ha risposto ad una precedente terapia con un anti-TNFα e il 52% non ha risposto a precedenti terapie con 2 o 3 anti-TNF-α. In questo studio, il 29,1% dei pazienti ha avuto una iniziale risposta inadeguata (non-responders primari), il 69,4% ha risposto, ma "ha perso la risposta" (non-responders secondari), e il 36,4% erano intolleranti alle terapie anti-TNFα.

I pazienti in UNITI-2 hanno fallito almeno una terapia convenzionale, inclusi i corticosteroidi o gli immunomodulatori, ed erano o anti-TNF-α naive (68,6%) o avevano ricevuto in precedenza, ma non fallito, la terapia anti-TNFα (31,4%).

Sia in UNITI-1 che in UNITI-2, una percentuale significativamente superiore di pazienti era in risposta clinica e in remissione nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo (Tabella 3). Le risposte cliniche e le remissioni sono state significative fin dalla settimana 3 nei pazienti trattati con ustekinumab e hanno continuato a migliorare fino alla settimana 8. In questi studi di induzione, l'efficacia è stata maggiore e meglio mantenuta nel gruppo con la dose variabile rispetto al gruppo con la dose di 130 mg e il dosaggio variabile è quindi raccomandato per l'induzione endovenosa.

Tabella 3. Induzione della risposta clinica e di remissione in UNITI-1 e UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Dose raccomandata di ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dose raccomandata di ustekinumab N = 209**
Remissione clinica, settimana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Risposta clinica (100 punti), settimana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Risposta clinica (100 punti), settimana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Risposta 70 punti, settimana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Risposta 70 punti, settimana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La remissione clinica è definita come indice CDAI < 150; La risposta clinica è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica
Risposta 70 punti è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 70 punti
* fallimenti anti-TNFα
** fallimenti della terapia convenzionale
[a] p < 0,001
[b] p < 0,01

Lo studio di mantenimento (IM-UNITI), ha valutato 388 pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica di 100 punti alla settimana 8 di induzione con ustekinumab negli studi UNITI-1 ed UNITI-2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento per via sottocutanea di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o di 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA soluzione per iniezione (flaconcino) e soluzione per iniezione in siringa preriempita o in penna preriempita).

Una percentuale significativamente più alta di pazienti ha mantenuto la remissione clinica e la risposta clinica nei gruppi trattati con ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla settimana 44 (vedere tabella 4).

Tabella 4. Mantenimento della risposta clinica e della remissione in IM-UNITI (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane** **N = 128†**	**90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane** **N = 129†**
Remissione clinica	36%	53%[a]	49%[b]
Risposta clinica	44%	59%[b]	58%[b]
Remissione clinica senza corticosteroidi	30%	47%[a]	43%[c]
Remissione clinica nei pazienti:			
In remissione all'inizio della terapia di mantenimento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Coloro che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Anti-TNF α naive	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Coloro che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remissione clinica è definita come indice CDAI < 150; La risposta clinica è definita come riduzione del CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica
* Il gruppo placebo era costituito da pazienti che erano in risposta a ustekinumab e sono stati randomizzati a ricevere placebo all'inizio della terapia di mantenimento.
† I pazienti che erano in risposta clinica di 100 punti di ustekinumab all'inizio della terapia di mantenimento
‡ I pazienti che hanno fallito la terapia convenzionale, ma non la terapia anti-TNF α
§ I pazienti che sono refrattari/intolleranti agli anti-TNF α
[a] p < 0,01
[b] p <0,05
[c] nominalmente significativa (p < 0,05)

Nel IM-UNITI, 29 di 129 pazienti non hanno mantenuto la risposta a ustekinumab quando trattati ogni 12 settimane e sono stati autorizzati ad aggiustare la dose per ricevere ustekinumab ogni 8 settimane. La perdita di risposta è stata definita con un indice CDAI ≥ 220 punti e un aumento di ≥ 100 punti dell'indice CDAI dal basale. In questi pazienti, la remissione clinica è stata raggiunta nel 41,4% dei pazienti 16 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

I pazienti che non hanno avuto una risposta clinica dopo induzione con ustekinumab alla settimana 8 negli studi di induzione UNITI-1 ed UNITI-2 (476 pazienti) sono entrati nella parte non-randomizzata dello studio di mantenimento (IM-UNITI) e hanno ricevuto una iniezione sottocutanea di 90 mg di

ustekinumab. Otto settimane dopo, il 50,5% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica e ha continuato a ricevere la dose di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti con dose di mantenimento continuata, la maggioranza ha mantenuto risposta (68,1%) e ha raggiunto la remissione (50,2%) alla settimana 44, in percentuali che erano simili ai pazienti che inizialmente hanno risposto all'induzione con ustekinumab.

Dei 131 pazienti che hanno risposto a ustekinumab nella fase di induzione, e che sono stati randomizzati nel gruppo placebo all'inizio dello studio di mantenimento, 51 successivamente non hanno risposto e hanno ricevuto 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 settimane. La maggior parte dei pazienti che ha perso la risposta e ha ripreso ustekinumab, lo ha fatto entro 24 settimane dall'infusione di induzione. Di questi 51 pazienti, il 70,6% ha raggiunto la risposta clinica e il 39,2% ha raggiunto la remissione clinica 16 settimane dopo aver ricevuto la prima dose sottocutanea di ustekinumab.

In IM-UNITI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 567 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab, la remissione e la risposta clinica sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252 sia per i pazienti che avevano fallito le terapie con anti-TNF sia per coloro che avevano fallito le terapie convenzionali.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 5 anni di trattamento nei pazienti con malattia di Crohn.

Endoscopia
L'aspetto endoscopico della mucosa è stato valutato in un sotto-studio in 252 pazienti eleggibili con attività di malattia endoscopica al basale. L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Simplified Endoscopic Disease Severity Score per la malattia di Crohn (SES-CD), un indice composito dei 5 segmenti ileo-colici di presenza / dimensioni delle ulcere, percentuale di superficie mucosa coperta da ulcere, percentuale di superficie mucosa affetta da eventuali altre lesioni e presenza / tipo di restringimento / stenosi. Alla settimana 8, dopo una singola dose di induzione per via endovenosa, il cambiamento dell'indice SES-CD è stato maggiore nel gruppo ustekinumab (n = 155, variazione media = -2.8) rispetto al gruppo placebo (n = 97, variazione media = -0.7, p = 0,012).

Risposta nella malattia fistolizzante
In un sottogruppo di pazienti con fistole drenanti al basale (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dei pazienti trattati con ustekinumab ha ottenuto una risposta dopo 44 settimane (definita come ≥ riduzione del 50% rispetto al basale nello studio di induzione nel numero di fistole drenanti) rispetto a 5/11 (45,5%) esposto al placebo.

Qualità della vita correlata alla salute
La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) e il questionario SF-36. Alla settimana 8, i pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato miglioramenti clinici maggiori e statisticamente significativi dell'indice totale IBDQ e SF-36 Mental Component Summary Score sia in UNITI-1 ed UNITI-2, e SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, rispetto al placebo. Questi miglioramenti sono stati generalmente mantenuti meglio nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio IM-UNITI fino alla settimana 44 rispetto al placebo. Il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è stato generalmente mantenuto durante l'estensione fino alla settimana 252.

<u>Colite ulcerosa</u>
La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; sotto-punteggio endoscopico ≥ 2). Il programma di sviluppo clinico era costituito da uno studio di induzione endovenosa (indicato come UNIFI-I) con trattamento della durata massima di 16 settimane, seguito da uno studio di mantenimento per via sottocutanea con sospensione randomizzata della durata di 44 settimane (indicato come UNIFI-M), che rappresentano almeno 52 settimane di terapia.

I risultati di efficacia presentati per UNIFI-I e UNIFI-M si sono basati su revisioni centralizzate delle endoscopie.

UNIFI-I ha incluso 961 pazienti. L'endpoint primario per lo studio di induzione era la percentuale di soggetti in remissione clinica alla Settimana 8. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un'unica somministrazione endovenosa della dose variabile raccomandata di circa 6 mg/kg (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2), una dose fissa di ustekinumab da 130 mg oppure placebo alla Settimana 0.

Erano consentite dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori e aminosalicilati e il 90% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. I pazienti arruolati dovevano non aver risposto alla terapia convenzionale (corticosteroidi o immunomodulatori) o ad almeno una terapia biologica (un antagonista del TNFα e/o vedolizumab). Il 49% dei pazienti non aveva risposto alla terapia convenzionale, ma aveva risposto a un agente biologico (il 94% di questi era naïve agli agenti biologici). Il 51% dei pazienti non aveva risposto o era intollerante a una terapia biologica. Circa il 50% dei pazienti non aveva risposto ad almeno 1 precedente terapia anti-TNFα (di questi, il 48% era costituito da non-responders primari) e il 17% non aveva risposto ad almeno 1 precedente terapia anti-TNFα e a vedolizumab.

Nello studio UNIFI-I, una percentuale significativamente maggiore di pazienti era in remissione clinica nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo alla Settimana 8 (Tabella 5). Già alla Settimana 2, alla prima visita di studio programmata, e successivamente ad ogni visita, una percentuale maggiore di pazienti trattati con ustekinumab non presentava alcun sanguinamento rettale o aveva raggiunto una frequenza di evacuazioni normale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Differenze significative nel punteggio Mayo parziale e nella remissione sintomatica sono state osservate tra ustekinumab e placebo già alla Settimana 2.

L'efficacia nel gruppo a dose variabile (6 mg/kg) era maggiore rispetto al gruppo trattato con la dose da 130 mg in endpoint selezionati e, pertanto, il dosaggio variabile rappresenta la dose di induzione endovenosa raccomandata.

Tabella 5. Sintesi dei principali esiti di efficacia nello studio UNIFI-I (Settimana 8)

	Placebo N = 319	**Dose raccomandata di ustekinumab£ N = 322**
Remissione clinica*	5%	16%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica¥	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Risposta clinica§	31%	62%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica¥	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Guarigione mucosale†	14%	27%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica	7% (11/161)	21% (35/166)[b]

Remissione sintomatica‡	23%	45%[b]
Combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale⸸	8%	21%[b]

£ Dose infusionale di ustekinumab usando il regime di dosaggio basato sul peso specificato nella *Tabella 1*.

* La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo ≤ 2 punti senza sotto-punteggi individuali > 1.

§ La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di ≥ 30% e ≥ 3 punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale ≥ 1 rispetto al basale oppure un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.

¥ Un antagonista di TNFα e/o vedolizumab.

† La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.

‡ La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.

⸸ La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

[c] Nominalmente significativo ($p < 0,05$)

Lo studio UNIFI-M ha valutato 523 pazienti che avevano raggiunto la risposta clinica con un'unica somministrazione EV di ustekinumab in UNIFI-I. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento per via sottocutanea di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane, 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA soluzione iniettabile [flaconcino] e soluzione iniettabile in siringa preriempita o in penna preriempita).

Alla Settimana 44, in entrambi i gruppi trattati con ustekinumab, le percentuali di pazienti in remissione clinica erano significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo (vedere Tabella 6).

Tabella 6. Sintesi delle principali misure di efficacia nello studio UNIFI-M (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo* N = 175	**Ustekinumab 90 mg ogni 8 settimane N** = 176	**Ustekinumab 90 mg ogni 12 settimane N** = 172
Remissione clinica**	24%	44%[a]	38%[b]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102)[d]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica¥	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Mantenimento della risposta clinica fino alla Settimana 44§	45%	71%[a]	68%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	51% (44/87)	78% (66/85)[c]	77% (78/102)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica¥	39% (34/88)	65% (59/91)[c]	56% (39/70)[d]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Guarigione mucosale†	29%	51%[a]	44%[b]
Mantenimento della remissione clinica fino alla Settimana 44£	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]
Remissione clinica in assenza di corticosteroidi€	23%	42%[a]	38%[b]
Remissione duratura‖	35%	57%[c]	48%[d]

Remissione sintomatica‡	45%	68%[c]	62%[d]
Combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale⸸	28%	48%[c]	41%[d]

* Dopo risposta a ustekinumab EV.

** La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo ≤ 2 punti senza sotto-punteggi individuali > 1.

§ La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di ≥ 30% e ≥ 3 punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale ≥ 1 rispetto al basale o un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.

¥ Un antagonista di TNFα e/o vedolizumab.

† La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.

£ Il mantenimento della remissione clinica fino alla Settimana 44 è definito come il numero di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 44 tra i pazienti in remissione clinica al basale di mantenimento.

€ La remissione clinica in assenza di corticosteroidi è definita come il numero di pazienti in remissione clinica che non assumevano corticosteroidi alla Settimana 44.

‖ La remissione duratura è definita come una remissione Mayo parziale a ≥ 80% di tutte le visite precedenti la Settimana 44 e in remissione Mayo parziale all'ultima visita (Settimana 44).

‡ La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.

⸸ La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

[d] Nominalmente significativo ($p < 0,05$)

[e] Non statisticamente significativo

L'effetto benefico di ustekinumab su risposta clinica, guarigione mucosale e remissione clinica è stato osservato in fase di induzione e di mantenimento sia nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale ma avevano risposto a una terapia biologica sia nei pazienti che non avevano risposto ad almeno una precedente terapia con antagonisti del TNFα, oltre che nei pazienti con mancata risposta primaria alla terapia con antagonisti del TNFα. Un effetto benefico è stato osservato in fase di induzione anche nei pazienti che non avevano risposto ad almeno una precedente terapia con antagonisti del TNFα e a vedolizumab, tuttavia il numero di pazienti in questo sottogruppo era troppo esiguo per trarre conclusioni definitive sull'effetto benefico in questo gruppo durante la fase di mantenimento.

Responders all'induzione con ustekinumab alla Settimana 16

I pazienti trattati con ustekinumab che non avevano risposto alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I avevano ricevuto una somministrazione SC di ustekinumab 90 mg alla Settimana 8 (36% dei pazienti). Di questi pazienti, il 9% inizialmente randomizzato alla dose di induzione raccomandata ha raggiunto la remissione clinica e il 58% ha raggiunto la risposta clinica alla Settimana 16.

I pazienti senza risposta clinica all'induzione con ustekinumab alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I ma che hanno presentato una risposta alla Settimana 16 (157 pazienti) sono stati inclusi nella porzione non randomizzata dello studio UNIFI-M e hanno continuato a ricevere il dosaggio di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti, la maggioranza (62%) ha mantenuto la risposta e il 30% ha raggiunto la remissione alla Settimana 44.

Studio di estensione

In UNIFI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 400 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab ogni 12 o 8 settimane, la remissione sintomatica è stata generalmente mantenuta fino alla settimana 200 per i pazienti che avevano fallito le terapie convenzionali (ma non una terapia con medicinali biologici) e per coloro che avevano fallito la terapia con medicinali biologici, tra cui coloro che avevano fallito sia gli anti-TNF che vedoluzimab. Tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento con ustekinumab per 4 anni e che sono stati valutati usando il punteggio Mayo completo alla settimana di mantenimento 200, rispettivamente il 74,2% (69/93) ha mantenuto la guarigione mucosale e il 68,3% (41/60) la remissione clinica.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 4 anni di trattamento nei pazienti con colite ulcerosa.

Normalizzazione endoscopica
La normalizzazione endoscopica è stata definita come un sotto-punteggio endoscopico Mayo pari a 0 ed è stata osservata già alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I. Alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M è stata raggiunta dal 24% e 29% dei pazienti trattati con ustekinumab rispettivamente ogni 12 o 8 settimane, rispetto al 18% dei pazienti nel gruppo placebo.

Guarigione mucosale istologica e isto-endoscopica
La guarigione mucosale (definita come presenza di infiltrato di neutrofili in < 5% delle cripte, assenza di distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione) è stata valutata alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I e alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M. Alla Settimana 8, dopo un'unica dose di induzione per via endovenosa, percentuali significativamente maggiori di pazienti nel gruppo a dose raccomandata hanno raggiunto la guarigione istologica (36%) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (22%). Alla Settimana 44, il mantenimento di questo effetto è stato osservato con un numero significativamente maggiore di pazienti in guarigione istologica nei gruppi trattati con ustekinumab ogni 12 settimane (54%) e ogni 8 settimane (59%) rispetto al placebo (33%).

Alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I e alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M è stato valutato un endpoint combinato di guarigione mucosale isto-endoscopica, definita come il numero di soggetti che presentavano sia guarigione mucosale sia guarigione istologica. I pazienti che hanno assunto ustekinumab alla dose raccomandata mostravano miglioramenti significativi nell'endpoint di guarigione mucosale isto-endoscopica alla Settimana 8 nel gruppo trattato con ustekinumab (18%) rispetto al gruppo placebo (9%). Alla Settimana 44, il mantenimento di questo effetto è stato osservato con una percentuale significativamente maggiore di pazienti in guarigione mucosale isto-endoscopica nei gruppi trattati con ustekinumab ogni 12 settimane (39%) e ogni 8 settimane (46%) rispetto al placebo (24%).

Qualità della vita correlata alla salute
La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) e i questionari SF-36 ed EuroQoL-5D (EQ-5D).

Alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I, i pazienti trattati con ustekinumab mostravano miglioramenti significativamente maggiori e di rilevanza clinica nel punteggio IBDQ totale, nell'EQ-5D e nella relativa Scala analogico visiva (VAS), nell'SF-36 Mental Component Summary Score e nell'SF-36 Physical Component Summary Score rispetto al placebo. Questi miglioramenti si sono mantenuti nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio UNIFI-M fino alla Settimana 44. Il miglioramento nella qualità della vita correlata alla salute come misurata dal IBDQ e dal SF-36 è stato generalmente mantenuto durante l'estensione dello studio fino alla settimana 200.

I pazienti trattati con ustekinumab hanno riscontrato un numero significativamente maggiore di miglioramenti nella produttività lavorativa valutata in termini di maggiore riduzione delle difficoltà lavorative generali e nella compromissione delle attività valutata mediante il questionario WPAI-GH, rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa (CU)
Fino alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I, le percentuali di soggetti con ricoveri correlati alla CU erano significativamente inferiori nei soggetti del gruppo trattato con la dose raccomandata di ustekinumab (1,6%, 5/322) rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (4,4%, 14/319) e nessun soggetto si è sottoposto a interventi chirurgici correlati alla CU tra quelli trattati con ustekinumab alla dose di induzione raccomandata rispetto allo 0,6% (2/319) dei soggetti nel gruppo placebo.

Fino alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M, nei soggetti del gruppo ustekinumab combinato è stato osservato un numero significativamente minore di ricoveri correlati alla CU (2,0%, 7/348) rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (5,7%, 10/175). Un minor numero di soggetti nel gruppo trattato con

ustekinumab (0,6%, 2/348) si è sottoposto a interventi chirurgici correlati alla CU rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (1,7%, 3/175) fino alla Settimana 44.

Immunogenicità
Durante il trattamento con ustekinumab, possono svilupparsi anticorpi anti-ustekinumab, di cui la maggior parte è di tipo neutralizzante. La formazione di anticorpi anti-ustekinumab è associata a un aumento della clearance di ustekinumab nei pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa. Non è stata osservata alcuna riduzione dell'efficacia. Non esiste una correlazione apparente tra la presenza di anticorpi anti-ustekinumab e l'insorgenza di reazioni al sito di iniezione.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la dose di induzione endovenosa raccomandata, il picco mediano di concentrazione sierica di ustekinumab osservato 1 ora dopo l'infusione era 126,1 mcg/mL nei pazienti con malattia di Crohn e 127,0 mcg/mL nei pazienti con colite ulcerosa.

Distribuzione
Il volume mediano di distribuzione durante la fase terminale (Vz) in seguito ad un'unica somministrazione per via endovenosa in pazienti, affetti da psoriasi, era compreso fra 57 e 83 mL/kg.

Biotrasformazione
Non è noto il processo metabolico esatto di ustekinumab.

Eliminazione
La *clearance* (CL) sistemica mediana in pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via endovenosa era compresa fra 1,99 e 2,34 mL/*die*/kg.
L'emivita mediana ($t_{1/2}$) di ustekinumab è stata approssimativamente 3 settimane nei pazienti con colite ulcerosa, malattia di Crohn, psoriasi e/o artrite psoriasica, rimanendo compresa fra 15 e 32 giorni in tutti gli studi sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica.

Linearità della dose
L'esposizione sistemica di ustekinumab (C_{max} e AUC) è aumentata in misura abbastanza proporzionale alla dose dopo un'unica somministrazione per via endovenosa di dosi comprese fra 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg

Popolazioni speciali
Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. Non sono stati condotti studi clinici specifici con ustekinumab per via endovenosa nei pazienti anziani o pediatrici.

Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, la variabilità della clearance di ustekinumab era influenzata dal peso corporeo, dal livello di albumina sierica, dal sesso e dalla presenza di anticorpi anti ustekinumab, mentre il peso corporeo era la covariata principale che influenzava il volume di distribuzione. Inoltre, nella malattia di Crohn la clearance era influenzata dalla proteina C-reattiva, dallo stato di fallimento dell'antagonista del TNF e dalla razza (Asiatici vs non Asiatici). L'impatto di queste covariate era entro ±20% del valore tipico o di riferimento del rispettivo parametro PK, per cui non è necessario adeguare la dose a queste covariate. L'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto alcun impatto significativo sulla disposizione di ustekinumab.

Regolazione degli enzimi del CYP450
Gli effetti di IL-12 o IL-23 sulla regolazione degli enzimi del CYP450 sono stati valutati in uno studio *in vitro* usando epatociti umani, tale studio ha dimostrato che IL-12 e/o IL-23 a livelli di 10 ng/mL non

alterano l'attività enzimatica del CYP450 umano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3°4; vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (es. tossicità per gli organi) sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, comprese valutazioni di *safety pharmacology*. Negli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, condotti nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità maschile, né difetti alla nascita o tossicità nello sviluppo. Non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità femminile con l'impiego di un anticorpo analogo a IL-12/23 nei topi.

I livelli delle dosi negli studi condotti sugli animali erano fino a circa 45 volte più alti della dose equivalente più elevata che si intendeva somministrare a pazienti affetti da psoriasi. Nelle scimmie questi livelli si sono tradotti in concentrazioni sieriche di picco che erano superiori di 100 volte o più a quelle osservate nell'uomo.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità di ustekinumab, a causa dell'assenza di modelli appropriati di anticorpo privo di reazione crociata a p40 di IL-12/23 nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

EDTA sale disodico diidrato
L-istidina
L-istidina monoidrocloridrato monoidrato
L-metionina
Polisorbato 80
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. STELARA deve essere diluito con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%). STELARA non deve essere somministrato in concomitanza nella stessa linea endovenosa con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Non congelare.

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 8 ore a 15-25°C.

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di diluizione escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3

6.5 Natura e contenuto del contenitore

26 mL di soluzione in un flaconcino da 30 mL costituito di vetro di tipo I, chiuso da un tappo di gomma butilica. STELARA è disponibile in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione contenuta nel flaconcino di STELARA non deve essere agitata. La soluzione deve essere ispezionata visivamente per individuare l'eventuale presenza di materiale particolato o decolorazione prima della somministrazione. La soluzione è chiara, da incolore a giallo chiaro. Il medicinale non deve essere utilizzato se la soluzione è discromica od opaca, o se è presente del materiale particolato estraneo.

Diluizione:

STELARA concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito, preparato e infuso da un operatore sanitario con tecnica asettica.

1. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di STELARA necessari in base al peso del paziente (vedi paragrafo 4.2, Tabella 1). Ogni flaconcino da 26 mL di STELARA contiene 130 mg di ustekinumab. Utilizzare solo fiale complete di STELARA.
2. Estrarre ed eliminare un volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca di infusione da 250 mL pari al volume di STELARA da aggiungere (eliminare 26 mL di cloruro di sodio per ogni flaconcino di STELARA necessario, per 2 flaconcini eliminare 52 mL, per 3 flaconcini eliminare 78 mL, per 4 flaconcini eliminare 104 mL).
3. Prelevare 26 mL di STELARA da ogni flaconcino necessario e aggiungerlo alla sacca di infusione da 250 mL. Il volume finale nella sacca di infusione deve essere di 250 mL. Mescolare delicatamente.
4. Controllare visivamente la soluzione diluita prima dell'infusione. Non utilizzare se si osservano visibili particelle opache, scolorimento o particelle estranee.
5. Infondere la soluzione diluita per un periodo di almeno un'ora. Una volta diluita, l' infusione deve essere completata entro 8 ore dalla diluizione nella sacca da infusione
6. Utilizzare un solo set per infusione con filtro in linea sterile, non pirogenico, a basso legame con le proteine (dimensione dei pori 0,2 micrometri).
7. Ogni flaconcino è monouso e il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/494/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Gennaio 2009
Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
STELARA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
STELARA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
Ogni flaconcino contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano, che lega interleuchina (IL)-12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
Soluzione iniettabile.

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Soluzione iniettabile.

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Soluzione iniettabile.

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche
STELARA è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleni e raggi ultravioletti A) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici
STELARA è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti pediatrici e adolescenti a partire dai 6 anni di età che non sono adeguatamente controllati da altre terapie sistemiche o fototerapia o ne sono intolleranti (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica (PsA)
STELARA, da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata (vedere paragrafo 5.1).

Malattia di Crohn
STELARA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati essere intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

Colite ulcerosa
STELARA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad una terapia biologica oppure che presentano controindicazioni mediche a tali terapie (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

STELARA deve essere usato sotto la guida e la supervisione di medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui STELARA è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche
La posologia raccomandata di STELARA è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane.

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta ad un trattamento di 28 settimane.

Pazienti con peso corporeo > 100 kg
In pazienti con un peso superiore a 100 kg la dose iniziale da somministrare per via sottocutanea è di 90 mg, seguita da una dose di 90 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. È stato dimostrato che la dose di 45 mg è efficace anche in questi pazienti. Tuttavia, la dose di 90 mg ha evidenziato una maggiore efficacia (vedere paragrafo 5.1, Tabella 4).

Artrite psoriasica (PsA)
La posologia raccomandata di STELARA è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. In alternativa, nei pazienti con un peso corporeo > 100 kg possono essere usati 90 mg.

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta ad un trattamento di 28 settimane.

Anziani (≥ 65 anni)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica
STELARA non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di STELARA nei bambini con psoriasi al di sotto dei 6 anni di età o nei bambini con artrite psoriasica al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite.

Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici (a partire dai 6 anni di età)
La dose raccomandata di STELARA sulla base del peso corporeo è mostrata nelle tabelle seguenti (Tabella 1 e 2). STELARA deve essere somministrato alle Settimane 0 e 4, e successivamente ogni 12 settimane.

Tabella 1: dose raccomandata di STELARA per i pazienti pediatrici con psoriasi

Peso corporeo al tempo della dose	Dose raccomandata
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Per calcolare il volume di iniezione (mL) per i pazienti con peso corporeo < 60 kg, usare la seguente formula: peso corporeo (kg) x 0,0083 (mL/kg) o vedere la Tabella 2. Il volume calcolato deve essere arrotondato con l'approssimazione di 0,01 mL e somministrato usando una siringa graduata da 1 mL. È disponibile un flaconcino da 45 mg per i pazienti pediatrici che hanno bisogno di ricevere una dose inferiore all'intera dose di 45 mg.

Tabella 2: volumi di iniezione di STELARA per pazienti pediatrici < 60 kg con psoriasi

Peso corporeo al tempo della dose (kg)	Dose (mg)	Volume di iniezione (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

Bisogna prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non mostrano una risposta fino a 28 settimane di trattamento.

Malattia di Crohn e colite ulcerosa
Nel regime di trattamento, la prima dose di STELARA è somministrata per via endovenosa. Per la posologia del regime di dosaggio per via endovenosa, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione.

La prima somministrazione sottocutanea di 90 mg di STELARA deve avvenire alla settimana 8 dopo la dose endovenosa. Dopo questa, si consiglia la dose ogni 12 settimane.

I pazienti che non hanno mostrato risposta adeguata 8 settimane dopo la prima dose per via sottocutanea, possono ricevere poi una seconda dose per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che non hanno risposto alla dose ogni 12 settimane possono beneficiare di un aumento della frequenza di dosaggio ogni 8 settimane (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

I pazienti possono ricevere successivamente la dose ogni 8 settimane o ogni 12 settimane in base al giudizio clinico (vedere paragrafo 5.1).

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico 16 settimane dopo la dose di induzione EV o 16 settimane dopo il passaggio alla dose di mantenimento ogni 8 settimane.

Immunomodulatori e / o corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con STELARA. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con STELARA i corticosteroidi possono essere ridotti o sospesi in accordo allo standard di cura.

Nella malattia di Crohn o nella colite ulcerosa, se la terapia viene interrotta, la ripresa del trattamento con somministrazione sottocutanea ogni 8 settimane è sicura ed efficace.

Anziani (≥ 65 anni)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica
STELARA non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di STELARA nel trattamento della malattia di Crohn o della colite ulcerosa nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
STELARA 45 mg flaconcini o 45 mg e 90 mg siringhe preriempite sono esclusivamente per iniezione sottocutanea. Se possibile, evitare l'iniezione in aree interessate dalla psoriasi.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti o coloro che se ne prendono cura possono somministrare STELARA se il medico lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve assicurare un appropriato controllo periodico dei pazienti. Ai pazienti o a coloro che se ne prendono cura deve essere spiegato di somministrare la quantità prescritta di STELARA secondo le

indicazioni fornite nel foglio illustrativo. Le istruzioni complete per la somministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Per ulteriori informazioni sulla preparazione e sulle precauzioni particolari per la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante (per esempio tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni
Ustekinumab può aumentare il rischio di contrarre infezioni e di riattivare quelle latenti.
Negli studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, sono state osservate gravi infezioni batteriche, fungine e virali nei pazienti in terapia con STELARA (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti trattati con ustekinumab sono state riportate infezioni opportunistiche, inclusa la riattivazione della tubercolosi, altre infezioni batteriche opportunistiche (incluse infezione da micobatteri atipici, meningite da Listeria, polmonite da Legionella e nocardiosi), infezioni micotiche opportunistiche, infezioni virali opportunistiche (inclusa encefalite causata da herpes simplex 2) e infezioni parassitarie (inclusa toxoplasmosi oculare).

Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di STELARA in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con STELARA, tutti i pazienti devono essere valutati per escludere la presenza di infezione da tubercolosi. STELARA non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). È necessario iniziare il trattamento dell'infezione latente da tubercolosi prima di somministrare STELARA. Occorre valutare l'opportunità di intraprendere una terapia antitubercolare prima di iniziare STELARA, nei pazienti con un'anamnesi positiva per tubercolosi latente o attiva, nei quali non è possibile confermare un adeguato percorso terapeutico. I pazienti che sono in terapia con STELARA, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.

È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica, se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente e STELARA non deve essere somministrato fino a che l'infezione non si risolve.

Neoplasie
Gli immunosoppressori come ustekinumab possono aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie. Alcuni pazienti, cui è stato somministrato STELARA in corso di studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, hanno sviluppato neoplasie cutanee e non cutanee (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di neoplasie può essere più elevato nei pazienti affetti da psoriasi che sono stati trattati con altri medicinali biologici durante il decorso della loro malattia.

Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie o in cui il trattamento con STELARA è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie in corso di

studio. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con STELARA in questi pazienti.

Tutti i pazienti, in particolare quelli con una età superiore ai 60 anni, pazienti con una storia clinica di prolungata terapia immunosoppressiva o con una storia di trattamento PUVA, devono essere monitorati per la comparsa di carcinoma cutaneo non-melanoma (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità sistemica o respiratoria
Sistemica
Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi, in alcuni casi anche alcuni giorni dopo il trattamento. Si sono verificati anafilassi ed angioedema. Nel caso in cui si manifestino una reazione anafilattica o altre reazioni di ipersensibilità gravi, deve essere istituita una terapia adeguata e deve essere interrotta la somministrazione di STELARA (vedere paragrafo 4.8).

Respiratoria
Durante l'uso post-approvazione di ustekinumab sono stati riportati casi di alveolite allergica, polmonite eosinofila e polmonite organizzata non infettiva. In seguito alla somministrazione da una a tre dosi, le manifestazioni cliniche includevano tosse, dispnea e infiltrati interstiziali. Esiti gravi hanno incluso insufficienza respiratoria e ospedalizzazione prolungata. Sono stati riportati miglioramenti dopo l'interruzione di ustekinumab e anche, in alcuni casi, dopo la somministrazione di corticosteroidi. Se è stata esclusa un'infezione e la diagnosi è confermata, interrompere l'uso di ustekinumab e istituire un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Eventi cardiovascolari
In uno studio osservazionale post-marketing sono stati osservati eventi cardiovascolari compresi infarto miocardico e accidente cerebrovascolare in pazienti affetti da psoriasi esposti a STELARA. I fattori di rischio per le malattie cardiovascolari devono essere valutati regolarmente durante il trattamento con STELARA.

Sensibilità al lattice
Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita di STELARA è prodotto con gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

Vaccinazioni
Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi (come il bacillo di Calmette e Guérin, BCG) in concomitanza con il trattamento con STELARA. Non sono stati condotti studi clinici specifici in pazienti cui siano stati somministrati recentemente vaccini virali o batterici vivi. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con STELARA. Prima di somministrare un vaccino virale o batterico vivo, il trattamento con STELARA deve essere interrotto per almeno 15 settimane dopo l'ultima somministrazione e può essere ripreso non prima di 2 settimane dopo la vaccinazione. Il medico che prescrive la terapia, è tenuto a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del vaccino, per avvalersi di ulteriori dati e indicazioni in merito all'uso concomitante di agenti immunosoppressivi post-vaccinazione.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

I pazienti in terapia con STELARA possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi.

Il trattamento a lungo termine con STELARA non sopprime la risposta immunitaria umorale al polisaccaride pneumococcico o al vaccino contro il tetano (vedere paragrafo 5.1).

Terapia immunosoppressiva concomitante
La sicurezza e l'efficacia di STELARA in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate negli studi sulla psoriasi. Negli studi clinici sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non ha dimostrato influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA. Negli studi sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA. È necessario usare cautela quando si prende in considerazione l'uso concomitante di altri immunosoppressori e STELARA, o quando si proviene da un trattamento con altri immunosoppressori biologici (vedere paragrafo 4.5).

Immunoterapia
STELARA non è stato valutato in pazienti che sono stati sottoposti a immunoterapia per le allergie. Non è noto se STELARA possa avere effetti sull'immunoterapia per le allergie.

Gravi condizioni della pelle
Nei pazienti con psoriasi, la dermatite esfoliativa è stata riportata dopo il trattamento con ustekinumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con psoriasi a placche possono sviluppare psoriasi eritrodermica, con sintomi che possono essere clinicamente indistinguibili dalla dermatite esfoliativa, come decorso naturale della malattia. Come parte del monitoraggio dei pazienti con psoriasi, i medici devono prestare attenzione ai sintomi della psoriasi eritrodermica o della dermatite esfoliativa. Se si verificano questi sintomi, deve essere instituita una terapia appropriata. STELARA deve essere interrotto se si sospetta una reazione al farmaco.

Condizioni correlate al lupus
In pazienti trattati con ustekinumab sono stati riportati casi di condizioni correlate al lupus, inclusi lupus eritematoso cutaneo e sindrome simil-lupoide. In caso di lesioni, specialmente in aree della pelle esposte al sole o in presenza di artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico. Se viene confermata la diagnosi di condizione correlata al lupus, ustekinumab deve essere interrotto, e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)
Complessivamente non sono state osservate differenze nell'efficacia o sicurezza di STELARA in pazienti con età superiore o uguale a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani nell'ambito di studi clinici nelle indicazioni approvate, tuttavia il numero di pazienti di età superiore o uguale a 65 anni non è sufficiente per determinare se essi rispondono in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani. A causa della maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana in generale, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti anziani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a STELARA.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Non sono stati effettuati studi di interazione nell'uomo. Nelle analisi di farmacocinetica nella popolazione di pazienti degli studi di Fase 3, è stato esaminato l'effetto dei medicinali concomitanti più comunemente usati nei pazienti affetti da psoriasi (compresi paracetamolo, ibuprofene, acido acetilsalicilico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sul profilo farmacocinetico di ustekinumab. Non è stata riscontrata alcuna interazione con questi medicinali somministrati in concomitanza. La base di questa analisi è stata la presenza di almeno 100 pazienti (> 5% della popolazione in studio), trattati in concomitanza con questi medicinali per almeno il 90% del periodo dello studio. La

farmacocinetica di ustekinumab non è stata influenzata dall'uso concomitante di MTX, FANS, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroidi orali nei pazienti con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa, né da una precedente esposizione ad agenti anti-TNFα nei pazienti con artrite psoriasica o malattia di Crohn, né da una precedente esposizione ad agenti biologici (vale a dire, agenti anti-TNFα e/o vedolizumab) nei pazienti con colite ulcerosa.

I risultati di uno studio *in vitro* non indicano la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti che assumono in concomitanza substrati del CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi sulla psoriasi, non sono stati valutati i profili di sicurezza e di efficacia di STELARA, somministrato in associazione ad immunosoppressori, compresi agenti biologici o fototerapia. Negli studi sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza e l'efficacia di STELARA. Negli studi sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 15 settimane dopo la sospensione dello stesso.

Gravidanza
Non ci sono sufficienti dati sull'uso di ustekinumab durante la gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di STELARA in gravidanza.

Ustekinumab attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero di bambini nati da pazienti trattate con ustekinumab durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo fenomeno non è noto, tuttavia il rischio di infezione nei bambini esposti a ustekinumab in utero potrebbe essere maggiore dopo la nascita. La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Allattamento
Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata suggeriscono che ustekinumab sia escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Non è noto se ustekinumab sia assorbito a livello sistemico dopo l'ingestione. Data la capacità di ustekinumab di scatenare reazioni avverse nei lattanti, la decisione se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione, o la somministrazione della terapia con STELARA deve essere presa prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio del trattamento con STELARA per la madre.

Fertilità
Gli effetti di ustekinumab sulla fertilità umana non sono stati valutati (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

STELARA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comuni con ustekinumab (> 5%) nelle fasi controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti sono state nasofaringite e mal di testa. La maggior parte è stata ritenuta lieve e non è stato necessario interrompere la terapia oggetto di studio. Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate con STELARA sono reazioni di ipersensibilità gravi inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.4). Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
I dati di sicurezza di seguito riportati riflettono l'esposizione ad ustekinumab negli adulti in 14 studi clinici di fase II e fase III, che hanno coinvolto 6.709 pazienti (4.135 con psoriasi e/o artrite psoriasica, 1.749 con malattia di Crohn e 825 pazienti con colite ulcerosa). Questo include l'esposizione a STELARA nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici per almeno 6 mesi o 1 anno (4.577 e 3.253 pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa, rispettivamente) con esposizione per almeno 4 o 5 anni (rispettivamente 1.482 e 838 pazienti con psoriasi).

La Tabella 3 riporta una lista delle reazioni avverse riscontrate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti, così come le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse al farmaco sono state elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando la seguente convenzione: Molto comune (≥ 1/10), Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), Non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100), Raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Lista delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza: reazione avversa**
Infezioni e infestazioni	Comune: infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite Non comune: cellulite, infezioni dentali, herpes zoster, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione micotica vulvovaginale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni di ipersensibilità (inclusi eruzione cutanea, orticaria) Raro: reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi anafilassi, angioedema)
Disturbi psichiatrici	Non comune: depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune: capogiro, cefalea Non comune: paralisi facciale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: dolore orofaringeo Non comune: congestione nasale Raro: alveolite allergica e polmonite eosinofila Molto raro: polmonite in via di organizzazione*
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, nausea, vomito

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito Non comune: psoriasi pustolosa, esfoliazione cutanea, acne Raro: dermatite esfoliativa, vasculite da ipersensibilità Molto raro: pemfigoide bolloso, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: dolore dorsale, mialgia, artralgia Molto raro: sindrome simil-lupoide
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: stanchezza, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione Non comune: reazioni in sede di iniezione (compresi emorragia, ematoma, indurimento, tumefazione e prurito), astenia

* Vedere paragrafo 4.4, Reazioni di ipersensibilità sistemica o respiratoria.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni
In alcuni studi controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa, la frequenza di infezione o di infezione grave è stata analoga fra i pazienti trattati con ustekinumab e quelli trattati con placebo. Nella fase di trattamento con placebo in questi studi clinici, la frequenza di infezione è stata 1,36 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab e 1,34 in quelli che hanno ricevuto placebo. Casi di infezioni gravi si sono verificati nella misura di 0,03 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab (30 infezioni gravi in 930 anni-paziente di *follow-up*) e in 0,03 in pazienti trattati con placebo (15 infezioni gravi in 434 anni-paziente di *follow-up*) (vedere paragrafo 4.4).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, che rappresentano 11.581 anni-paziente di esposizione in 6.709 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,0 anni; 1,1 anni per gli studi sulla malattia psoriasica, 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn e 1,0 anni per gli studi sulla colite ulcerosa. La frequenza di infezione è stata 0,91 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab e la frequenza delle infezioni gravi è stata 0,02 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab (199 infezioni gravi in 11.581 anni-paziente di *follow-up*) e le infezioni gravi riportate comprendevano polmonite, ascesso anale, cellulite, diverticolite, gastroenterite e infezioni virali.

Negli studi clinici, i pazienti con tubercolosi latente che sono stati trattati contemporaneamente con isoniazide non hanno sviluppato tubercolosi.

Neoplasie
Nelle fasi controllate con placebo degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'incidenza delle neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, è stata 0,11 per 100 anni-paziente di *follow-up* per quanto riguarda i pazienti trattati con ustekinumab (1 paziente su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,23 per i pazienti trattati con placebo (1 paziente su 434 anni-paziente di *follow-up*). L'incidenza del carcinoma cutaneo non melanoma è stata 0,43 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti in terapia con ustekinumab (4 pazienti su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,46 per i pazienti trattati con placebo (2 pazienti su 433 anni-paziente di *follow-up*).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, che rappresentano 11.561 anni-paziente di esposizione in 6.709 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,0 anni; 1,1 anni per gli studi sulla malattia psoriasica, 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn e 1,0 anni per gli studi sulla colite ulcerosa. Sono state riportate neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, in 62 pazienti su 11.561 anni-paziente di *follow-up* (incidenza dello 0,54 per 100 anni-paziente di *follow-up* per pazienti trattati con ustekinumab). L'incidenza di neoplasie riportata in pazienti trattati con ustekinumab è paragonabile all'incidenza attesa nella popolazione generale (tasso di incidenza standardizzato = 0,93 [intervallo di

confidenza al 95%: 0,71, 1,20], corretto per età, sesso e razza). Le neoplasie, diverse dal carcinoma cutaneo non-melanoma, osservate con maggiore frequenza sono state cancro della prostata, cancro del colon-retto, melanoma e carcinoma mammario. L'incidenza del carcinoma cutaneo non-melanoma è stata 0,49 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti trattati con ustekinumab (56 pazienti su 11.545 anni-paziente di *follow-up*). Il rapporto tra i pazienti con tumori della pelle a cellule basali rispetto a cellule squamose (3:1) è comparabile con il rapporto atteso nella popolazione generale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di ipersensibilità
Durante le fasi controllate degli studi clinici sulla psoriasi e sulla artrite psoriasica di ustekinumab, *rash* e orticaria sono stati osservati in < 1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche
La sicurezza di ustekinumab è stata studiata in due studi di fase 3 su pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a severa. Il primo studio ha interessato 110 pazienti con età compresa tra i 12 e 17 anni trattati fino a 60 settimane, mentre il secondo studio ha interessato 44 pazienti con età compresa tra i 6 e gli 11 anni trattati fino a 56 settimane. In generale, gli eventi avversi riportati in questi due studi relativi ai dati sulla sicurezza fino a 1 anno erano simili a quelli osservati negli studi precedenti condotti sugli adulti con psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole del medicinale fino a 6 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa in studi clinici, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per riscontrare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleukina, codice ATC: L04AC05.

Meccanismo d'azione
Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12Rβ1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule *natural killer* (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T *helper* 1 (Th1), IL-23 induce il *pathway* del T *helper 1*7 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi, l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa.

Attraverso il legame alla subunità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici nella psoriasi, nell'artrite psoriasica, nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa,

interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie.

Nei pazienti con malattia di Crohn, il trattamento con ustekinumab ha comportato una diminuzione degli indici infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione è stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento. La PCR è stata valutata durante lo studio di estensione e le riduzioni osservate durante il mantenimento sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252.

Nei pazienti con colite ulcerosa, il trattamento con ustekinumab ha comportato una riduzione dei marker infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione é stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento e lo studio di estensione fino alla settimana 200.

Immunizzazione
Durante l'estensione a lungo termine dello Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2), i pazienti adulti trattati con STELARA per almeno 3,5 anni hanno mostrato risposte anticorpali simili sia per il polisaccaride pneumococcico che per il vaccino contro il tetano come un gruppo di controllo di pazienti psoriasici trattati con farmaci non sistemici. Una simile proporzione di pazienti adulti ha sviluppato livelli protettivi di anticorpi anti-pneumococco e antitetano e i titoli anticorpali erano simili tra i pazienti trattati con STELARA e i pazienti del gruppo di controllo.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche (Adulti)
I profili di efficacia e di sicurezza di ustekinumab sono stati valutati in 1.996 pazienti in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica. Inoltre, uno studio clinico controllato verso trattamento attivo, randomizzato ed in cieco per il valutatore, ha confrontato ustekinumab e etanercept in pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo che hanno risposto in modo inadeguato o che erano intolleranti o che presentavano controindicazioni a ciclosporina, MTX o PUVA.

Lo Studio 1 sulla psoriasi (PHOENIX 1) ha valutato 766 pazienti. Di questi il 53% non aveva risposto, era intollerante o presentava controindicazioni ad un'altra terapia sistemica. I pazienti assegnati per randomizzazione a ustekinumab sono stati trattati con dosi di 45 mg o di 90 mg alle settimane 0 e 4 e successivamente con la stessa dose ogni 12 settimane. I pazienti, che sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con placebo alle settimane 0 e 4, sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16, seguito dalla somministrazione di una dose ogni 12 settimane. I pazienti originariamente randomizzati a ustekinumab, che hanno ottenuto una risposta di 75 dell'indice *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (miglioramento del PASI di almeno il 75% rispetto al valore basale) alle settimane 28 e 40, sono stati nuovamente randomizzati e assegnati al gruppo di trattamento con ustekinumab, somministrato ogni 12 settimane o al gruppo con placebo (vale a dire, sospensione della terapia). I pazienti nuovamente assegnati per randomizzazione al gruppo placebo alla settimana 40 hanno ricominciato l'assunzione di ustekinumab con lo schema posologico originale, qualora avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla settimana 40. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 76 settimane dopo la prima somministrazione del farmaco in studio.

Lo Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2) ha valutato 1.230 pazienti. Di questi il 61% non aveva risposto, era intollerante o presentava controindicazioni ad un'altra terapia sistemica. I pazienti assegnati per randomizzazione a ustekinumab sono stati trattati con dosi di 45 mg o di 90 mg alle settimane 0 e 4 e successivamente con una dose aggiuntiva alla settimana 16. I pazienti, che sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con placebo alle settimane 0 e 4, sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane dopo la prima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Studio 3 sulla psoriasi (ACCEPT) ha valutato 903 pazienti con psoriasi di grado da moderato a severo che hanno risposto in modo inadeguato o che erano intolleranti o che presentavano controindicazioni ad altre terapie sistemiche, confrontando l'efficacia di ustekinumab verso etanercept e valutando la sicurezza dei due farmaci biologici nei pazienti. Durante il periodo di 12 settimane di controllo attivo dello studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere etanercept (50 mg due volte alla settimana), ustekinumab 45 mg alle settimane 0 e 4, o ustekinumab 90 mg alle settimane 0 e 4.

Negli studi clinici 1 e 2 sulla psoriasi, le caratteristiche al basale della patologia erano generalmente sovrapponibili tra tutti i gruppi di trattamento con un punteggio PASI mediano al basale compreso fra 17 e 18, un'area psoriasica della superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) mediana ≥ 20 e un punteggio mediano dell'indice dermatologico della qualità di vita (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) compreso fra 10 e 12. Circa un terzo (Studio 1 sulla psoriasi) e un quarto (Studio 2 sulla psoriasi) dei pazienti presentava artrite psoriasica (PsA). Una simile gravità della patologia è stata vista anche nello studio 3 sulla psoriasi.

L'*endpoint* primario in questi studi è stata la percentuale di pazienti che alla settimana 12 hanno ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al basale (vedere Tabelle 4 e 5).

Tabella 4. Sintesi della risposta clinica nello Studio 1 (PHOENIX 1) e nello Studio 2 (PHOENIX 2) sulla psoriasi

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

[a] $p < 0,001$ per ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto a placebo (PBO).

[b] PGA = (*Physician Global Assessment*) valutazione globale del medico

Tabella 5. Sintesi della risposta clinica alla settimana 12 nello Studio 3 (ACCEPT) sulla psoriasi

	Studio 3 sulla psoriasi		
	Etanercept 24 dosi (50 mg due volte alla settimana)	Ustekinumab 2 dosi (Settimana 0 e Settimana 4)	
		45 mg	90 mg
Numero di pazienti randomizzati	347	209	347
PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA sul grado di pelle integra o con psoriasi minima, N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Numero di pazienti ≤ 100 kg	251	151	244
Risposta PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numero di pazienti > 100 kg	96	58	103
Risposta PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] $p < 0,001$ per ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto a etanercept.

[b] $p = 0,012$ per ustekinumab 45 mg rispetto a etanercept.

Nello Studio 1 sulla psoriasi, il mantenimento di un punteggio PASI 75 è stato significativamente superiore con il trattamento continuo, rispetto alla sospensione del trattamento ($p < 0,001$). Risultati sovrapponibili sono stati osservati con ciascuna dose di ustekinumab. All'anno 1 (Settimana 52), l'89% dei pazienti riassegnati per randomizzazione al trattamento di mantenimento, era ancora rispondente alla terapia, continuando a mostrare un PASI 75 rispetto al 63% dei pazienti riassegnati al placebo (sospensione della terapia) ($p < 0,001$). A 18 mesi (Settimana 76), l'84% dei pazienti riassegnati al trattamento di mantenimento continuava a rispondere alla terapia, mostrando un PASI 75 rispetto al 19% dei pazienti nuovamente assegnati al trattamento con placebo (sospensione della terapia). A 3 anni (Settimana 148), l'82% dei pazienti riassegnati al trattamento di mantenimento per randomizzazione hanno mostrato PASI 75. A 5 anni (Settimana 244), l'80% dei pazienti ri-randomizzati al gruppo di mantenimento hanno ottenuto la risposta PASI 75.

Nei pazienti nuovamente randomizzati al placebo, che hanno ricominciato l'assunzione di ustekinumab con lo schema posologico originale dopo una perdita ≥ 50% del miglioramento PASI, l'85% ha riottenuto una risposta PASI 75 entro 12 settimane dalla reintroduzione della terapia.

Nello Studio 1 sulla psoriasi, alla settimana 2 e alla settimana 12, sono stati osservati significativi miglioramenti del DLQI basale in ciascun gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto al gruppo di confronto, trattato con placebo. Il miglioramento è stato mantenuto fino alla Settimana 28. Analogamente, miglioramenti significativi sono stati osservati nello Studio 2 sulla psoriasi alle settimane 4 e 12, che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Nello Studio 1 sulla psoriasi, sono risultati significativi anche i miglioramenti della psoriasi ungueale (indice NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*), dei punteggi complessivi della componente mentale e fisica dell'SF-36 e della scala analogica visiva (*Visual Analogue Scale*, VAS) per il prurito, in ogni gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto a quelli con placebo. Nello Studio 2 sulla psoriasi, sono migliorati in modo significativo anche la scala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) e il questionario WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) in ciascun gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto a quello con placebo.

Artrite psoriasica (PsA) (Adulti)

Ustekinumab ha mostrato di migliorare i segni ed i sintomi, funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute e ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico nei pazienti adulti con PsA attiva.

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in 927 pazienti in due studi clinici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo in pazienti con PsA attiva (≥ 5 articolazioni tumefatte e ≥ 5 articolazioni dolenti) nonostante la terapia antiinfiammatoria non steroidea (FANS) o

la terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). I pazienti in questi studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. Sono stati arruolati i pazienti con ogni sottotipo di PsA, con inclusi artrite poliarticolare senza evidenza di noduli reumatoidi (39%), spondilite con artrite periferica (28%), artrite periferica asimmetrica (21%), coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali (12%) e artrite mutilante (0,5%). Oltre il 70% ed il 40% dei pazienti in entrambi gli studi aveva, rispettivamente, entesite e dattilite al basale. I pazienti erano randomizzati per ricevere il trattamento con ustekinumab 45 mg, 90 mg o placebo per via sottocutanea alle settimane 0 e 4 seguite da una somministrazione ogni 12 settimane (q12w). Circa il 50% dei pazienti ha continuato con dosi stabili di MTX (≤ 25 mg/settimana).

Nello Studio 1 della PsA (PSUMMIT I) e nello Studio 2 della PsA (PSUMMIT II), 80% e 86% dei pazienti, rispettivamente, erano stati trattati precedentemente con i DMARD. Nello Studio 1 non è stato consentito un precedente trattamento con agenti anti-fattore di necrosi tumorale (TNF)α. Nello Studio 2, la maggior parte dei pazienti (58%, n = 180) aveva ricevuto in precedenza uno o più trattamenti con un agente anti-TNFα, dei quali più del 70% aveva interrotto in qualsiasi momento il trattamento con anti-TNFα per perdita di efficacia o intolleranza.

Segni e sintomi
Il trattamento con ustekinumab ha portato alla settimana 24 miglioramenti significativi nella valutazione dell'attività della malattia a confronto con il placebo. L'endpoint primario era la percentuale dei pazienti che raggiungeva la risposta American College of Rheumatology (ACR) 20 alla Settimana 24. I risultati chiave dell'efficacia sono mostrati nella seguente Tabella 6.

Tabella 6. Numero di pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica nello Studio 1 sull'artrite psoriasica (PSUMMIT I) e Studio 2 (PSUMMIT II) alla settimana 24

	Studio 1 sull'artrite psoriasica			**Studio 2 sull'artrite psoriasica**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Numero di pazienti randomizzati	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
Risposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
Risposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
Risposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Numero di pazienti con BSA ≥ 3% [d]	146	145	149	80	80	81
Risposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
Risposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Risposta combinata PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Numero di pazienti ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Risposta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Numero di pazienti con BSA ≥ 3% [d]	105	105	111	54	58	57
Risposta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numero di pazienti > 100 kg	52	52	50	30	29	31

Risposta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Numero di pazienti con BSA ≥ 3% [d]	41	40	38	26	22	24
Risposta 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] Numero di pazienti con coinvolgimento della psoriasi cutanea al basale BSA ≥ 3%

Le risposte ACR 20, 50 e 70 sono continuamente migliorate o sono rimaste costanti fino alla Settimana 52 (Studio 1 e 2 sulla PsA) e Settimana 100 (Studio 1 sulla PsA). Nello Studio 1 sulla PsA, le risposte ACR 20 alla Settimana 100 sono state raggiunte da 57% e 64%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente. Nello Studio 2 sulla PsA, le risposte ACR 20 alla Settimana 52 sono state raggiunte da 47% e 48%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente.

La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta secondo i Criteri modificati di Risposta alla Artrite Psoriasica (PsARC) era inoltre significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo alla settimana 24. Le risposte PsARC sono state mantenute fino alle Settimane 52 e 100. Un'alta percentuale di pazienti trattati con ustekinumab che aveva spondilite con artrite periferica come presentazione primaria, ha mostrato un miglioramento del 50 e 70 percento nel punteggio del Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) rispetto al placebo alla settimana 24.

Le risposte osservate nel gruppo in trattamento con ustekinumab erano simili tra i pazienti che ricevevano in concomitanza MTX e quelli che non lo ricevevano e sono state mantenute fino alle Settimane 52 e 100. I pazienti precedentemente trattati con agenti anti-TNFα che hanno ricevuto ustekinumab hanno raggiunto una risposta maggiore alla Settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (risposta ACR 20 alla Settimana 24 per 45 mg e 90 mg era 37% e 34%, rispettivamente, confrontato con il placebo 15%; $p < 0,05$) e le risposte sono state mantenute fino alla Settimana 52.

Per i pazienti con entesite e/o dattilite al basale, nello Studio 1 sulla PsA è stato osservato un miglioramento significativo nel punteggio dell'entesite e dattilite nel gruppo ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla Settimana 24. Nello Studio 2 sulla PsA è stato osservato un miglioramento significativo nel punteggio dell'entesite e un miglioramento numerico (non statisticamente significativo) nel punteggio relativo alla dattilite nel gruppo ustekinumab 90 mg ($p = NS$) rispetto al placebo alla Settimana 24. I miglioramenti nel punteggio dell'entesite e dattilite sono stati mantenuti fino alle Settimane 52 e 100.

Risposta radiografica
Il danno strutturale sia nelle mani che nei piedi è stato espresso come la modifica nel punteggio totale di van der Heijde-Sharp (vdH-S score), modificato per la PsA attraverso l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano, rispetto al basale. È stata eseguita una analisi integrata pre-specifica che combina i dati provenienti da 927 soggetti provenienti sia dallo Studio 1 sulla PsA che dal 2. Ustekinumab ha dimostrato una diminuzione statisticamente significativa del tasso di progressione del danno strutturale rispetto al placebo, come misurato dal cambiamento dal basale alla Settimana 24 nel punteggio totale vdH-S score modificato (la media ± punteggio SD era 0,97 ± 3,85 nel gruppo placebo rispetto a 0,40 ± 2,11 e 0,39 ± 2,40 nei gruppi ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) e 90 mg ($p < 0,001$), rispettivamente). Questo effetto è stato guidato dallo Studio 1 sulla PsA. L'effetto è considerato dimostrato indipendente dall'uso concomitante di MTX ed è stato mantenuto fino alla Settimana 52 (analisi integrata) e 100 (Studio 1 sulla PsA).

Funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute
I pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato un miglioramento significativo nella funzionalità fisica come valutato dal Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) alla Settimana 24. Anche la percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente

significativo ≥ 0,3 nel punteggio dell'HAQ-DI dal basale era significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel punteggio dell'HAQ-DI dal basale è stato mantenuto fino alle Settimane 52 e 100.
C'è stato un miglioramento significativo nel punteggio DLQI nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo alla Settimana 24 che è stato mantenuto fino alle Settimane 52 e 100. Nello Studio 2 sulla PsA c'è stato un miglioramento significativo nel punteggio relativo al Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) nel gruppo ustekinumab quando confrontato con il gruppo placebo alla Settimana 24. Anche la percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento significativo nell'affaticamento (4 punti in FACIT-F) era significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo. I miglioramenti nel punteggio FACIT sono stati mantenuti fino alla Settimana 52.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con artrite giovanile idiopatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Psoriasi a placche nei pazienti pediatrici
Ustekinumab ha mostrato di migliorare i segni ed i sintomi e qualità della vita correlata alla salute nei pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche.

Pazienti adolescenti (12-17 anni)
L'efficacia di ustekinumab è stata studiata in 110 pazienti pediatrici con età dai 12 ai 17 anni con psoriasi a placche da moderata a severa in uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CADMUS). I pazienti erano randomizzati per assumere il placebo (n = 37), o la dose raccomandata di ustekinumab (vedere paragrafo 4.2; n = 36) o metà della dose raccomandata di ustekinumab (n = 37) attraverso iniezione sottocutanea alle Settimane 0 e 4 e successivamente ogni 12 settimane (q12w). Alla Settimana 12, i pazienti trattati con placebo sono passati al trattamento con ustekinumab.

I pazienti con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 e coinvolgimento BSA di almeno 10%, che erano candidati per una terapia sistemica o fototerapia, erano eleggibili per lo studio. All'incirca il 60% dei pazienti aveva precedente esposizione a terapia sistemica convenzionale o fototerapia. Circa l'11% dei pazienti aveva precedente esposizione ai medicinali biologici.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che alla Settimana 12 raggiungeva un indice di PGA *cleared* (0) o *minimal* (1). Gli endpoint secondari includevano PASI 75, PASI 90, modifica rispetto al basale nel *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), modifica rispetto al basale nel punteggio totale di PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) alla Settimana 12. Alla Settimana 12, i soggetti trattati con ustekinumab hanno mostrato un miglioramento significativamente maggiore della loro psoriasi e della qualità della vita correlata alla salute rispetto ai soggetti trattati con il placebo (Tabella 7).

Tutti i pazienti sono stati seguiti per l'efficacia fino a 52 settimane dopo la prima somministrazione dell'agente in studio. La percentuale di pazienti con un punteggio PGA *cleared* (0) o *minimal* (1) e la percentuale di pazienti che hanno raggiunto PASI 75 hanno mostrato un distacco tra il gruppo in trattamento con ustekinumab e quello trattato con placebo alla prima visita post-basale alla Settimana 4, raggiungendo il massimo alla Settimana 12. I miglioramenti in PGA, PASI, CDLQI e PedsQL sono stati mantenuti alla Settimana 52 (Tabella 7).

Tabella 7. riassunto degli endpoint primari e secondari alla Settimana 12 e alla Settimana 52

Studio psoriasi pediatrica (CADMUS) (12-17 anni di età)			
	Settimana 12		**Settimana 52**
	Placebo	Dose raccomandata di ustekinumab	Dose raccomandata di ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pazienti randomizzati	37	36	35

PGA			
PGA *cleared* (0) o *minimal* (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA c*leared* (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 responders	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
PASI 90 responders	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
PASI 100 responders	1 (2,7%)	14 (38,9%)[a]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI di 0 o 1[b]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[c]	20 (57,1%)
PedsQL			
Cambiamenti rispetto al basale - Media (SD)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: CDLQI è uno strumento dermatologico per valutare l'effetto di un problema cutaneo sulla qualità della vita correlata alla salute nella popolazione pediatrica CDLQI di 0 o 1 indicano nessun effetto sulla qualità della vita del bambino.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: PedsQL è una scala di misurazione generale sulla qualità della vita correlata alla salute sviluppata per l'uso in bambini e adolescenti.

[e] $p = 0,028$

Durante il periodo controllato con placebo fino alla Settimana 12, l'efficacia in entrambi i gruppi, con la dose raccomandata e con metà della dose raccomandata, generalmente era confrontabile in relazione all'endpoint primario (rispettivamente 69,4% e 67,6%) sebbene vi fosse evidenza di una risposta correlata alla dose per i criteri di efficacia di livello superiore (ad es. PGA *cleared* (0), PASI 90). Oltre la Settimana 12, l'efficacia era generalmente più elevata e meglio sostenuta nel gruppo di trattamento che riceveva la dose raccomandata completa rispetto al gruppo che ne riceveva la metà, in cui era più frequente una modesta perdita dell'efficacia, osservata alla fine di ogni intervallo di dose di 12 settimane. Il profilo di sicurezza della dose raccomandata e della metà della dose raccomandata era confrontabile.

Pazienti pediatrici (6-11 anni)
L'efficacia di ustekinumab è stata studiata in 44 pazienti pediatrici con età dai 6 agli 11 anni con psoriasi a placche da moderata a severa in uno studio di fase 3, multicentrico, a braccio singolo, in aperto (CADMUS Jr.). I pazienti erano trattati con la dose raccomandata di ustekinumab (vedere paragrafo 4.2; n = 44) attraverso iniezione sottocutanea alla Settimana 0 e Settimana 4 e successivamente ogni 12 settimane (q12w).

Secondo i criteri di eligibiltà, erano inclusi nello studio pazienti con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 e coinvolgimento BSA di almeno il 10%, che erano candidati alla terapia sistemica o fototerapia. All'incirca il 43% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto terapia sistemica convenzionale o fototerapia. Circa il 5% dei pazienti era stato precedentemente trattato con medicinali biologici.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che alla Settimana 12 raggiungeva un indice di PGA cleared (0) o minimal (1). Come endpoint secondari erano inclusi il PASI 75, PASI 90 e modifica rispetto al basale del Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI) valutato alla Settimana 12. Alla Settimana 12, i soggetti trattati con ustekinumab hanno mostrato un miglioramento significativo della loro psoriasi e qualità di vita correlata alla salute (Tabella 8).

Tutti i pazienti sono stati seguiti per l'efficacia fino a 52 settimane dopo la prima somministrazione dell'agente in studio. La percentuale di pazienti con un punteggio PGA cleared (0) o minimal (1) alla Settimana 12 era pari al 77,3%. L'efficacia (definita come PGA 0 o 1) è stata osservata gia' alla prima visita post-basale alla Settimana 4 e la percentuale di pazienti che ha raggiunto un punteggio PGA di 0 o 1 è aumentata alla Settimana 16 rimanendo relativamente stabile alla Settimana 52. I miglioramenti in PGA, PASI e CDLQI sono stati mantenuti fino alla Settimana 52 (Tabella 8).

Tabella 8. riassunto degli endpoint primari e secondari alla Settimana 12 e alla Settimana 52

Studio psoriasi pediatrica (CADMUS Jr.) (6-11 anni di età)		
	Settimana 12	**Settimana 52**
	Dose raccomandata di ustekinumab	Dose raccomandata di ustekinumab
	N (%)	N (%)
Pazienti arruolati	44	41
PGA		
PGA cleared (0) o minimal (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA cleared (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 responders	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 responders	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 responders	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Pazienti con CDLQI > 1 al basale	(N=39)	(N=36)
CDLQI di 0 o 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: CDLQI è uno strumento dermatologico per valutare l'effetto di un problema cutaneo sulla qualità della vita correlata alla salute nella popolazione pediatrica. Un CDLQI di 0 o 1 indica nessun effetto sulla qualità della vita del bambino.

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] = indice di attività della malattia di Crohn ≥ 220 e ≤ 450). Il programma di sviluppo clinico consisteva in due studi di induzione endovenosa di 8 settimane (UNITI-1 e UNITI-2) seguito da uno studio di mantenimento randomizzato di 44 settimane per via sottocutanea (IM-UNITI) consistente in 52 settimane di terapia.

Gli studi di induzione hanno coinvolto 1.409 pazienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). L'endpoint primario di entrambi gli studi di induzione è stata la percentuale di soggetti in risposta clinica (definita come riduzione dell'indice CDAI di ≥ 100 punti) alla settimana 6. I dati di efficacia sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 8 per entrambi gli studi. Dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori, aminosalicilati ed antibiotici sono stati consentiti e il 75% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola somministrazione endovenosa di una dose raccomandata variabile in base al peso di circa 6 mg/kg (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione), o di una dose fissa di 130 mg di ustekinumab, o di placebo alla settimana 0.

I pazienti in UNITI-1 non hanno risposto o erano intolleranti alla precedente terapia anti-TNFα. Circa il 48% dei pazienti non ha risposto ad una precedente terapia con un anti-TNFα e il 52% non ha risposto a precedenti terapie con 2 o 3 anti-TNF-α. In questo studio, il 29,1% dei pazienti ha avuto una iniziale risposta inadeguata (non-responders primari), il 69,4% ha risposto, ma "ha perso la risposta" (non-responders secondari), e il 36,4% erano intolleranti alle terapie anti-TNFα.

I pazienti in UNITI-2 hanno fallito almeno una terapia convenzionale, inclusi i corticosteroidi o gli immunomodulatori, ed erano o anti-TNF-α naive (68,6%) o avevano ricevuto in precedenza, ma non fallito, la terapia anti-TNFα (31,4%).

Sia in UNITI-1 che in UNITI-2, una percentuale significativamente superiore di pazienti era in risposta clinica e in remissione nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo (Tabella 9). Le risposte cliniche e le remissioni sono state significative fin dalla settimana 3 nei pazienti trattati con ustekinumab e hanno continuato a migliorare fino alla settimana 8. In questi studi di induzione, l'efficacia è stata maggiore e meglio mantenuta nel gruppo con la dose variabile rispetto al gruppo con la dose di 130 mg e il dosaggio variabile è quindi raccomandato per l'induzione endovenosa.

Tabella 9. Induzione della risposta clinica e di remissione in UNITI-1 e UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	**Dose raccomandata di ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dose raccomandata di ustekinumab N = 209**
Remissione clinica, settimana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Risposta clinica (100 punti), settimana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Risposta clinica (100 punti), settimana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Risposta 70 punti, settimana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Risposta 70 punti, settimana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La remissione clinica è definita come indice CDAI < 150; La risposta clinica è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica
Risposta 70 punti è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 70 punti
* fallimenti anti-TNFα
** fallimenti della terapia convenzionale
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Lo studio di mantenimento (IM-UNITI), ha valutato 388 pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica di 100 punti alla settimana 8 di induzione con ustekinumab negli studi UNITI-1 ed UNITI-2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento per via sottocutanea di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o di 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2).

Una più alta percentuale di pazienti ha mantenuto la remissione clinica e la risposta clinica nei gruppi trattati con ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla settimana 44 (vedere Tabella 10).

Tabella 10. Mantenimento della risposta clinica e della remissione in IM-UNITI (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane N = 128†**	**90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane N = 129†**
Remissione clinica	36%	53%[a]	49%[b]
Risposta clinica	44%	59%[b]	58%[b]
Remissione clinica senza corticosteroidi	30%	47%[a]	43%[c]
Remissione clinica nei pazienti:			
In remissione all'inizio della terapia di mantenimento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Coloro che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Anti_TNF α naive	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Coloro che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remissione clinica è definita come indice CDAI <150; La risposta clinica è definita come riduzione del CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica

* Il gruppo placebo era costituito da pazienti che erano in risposta a ustekinumab e sono stati randomizzati a ricevere placebo all'inizio della terapia di mantenimento.

† I pazienti che erano in risposta clinica di 100 punti di ustekinumab all'inizio della terapia di mantenimento

‡ I pazienti che hanno fallito la terapia convenzionale, ma non la terapia anti-TNF α

§ I pazienti che sono refrattari/intolleranti agli anti-TNF α

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominalmente significativa ($p < 0,05$)

Nel IM-UNITI, 29 di 129 pazienti non hanno mantenuto la risposta a ustekinumab quando trattati ogni 12 settimane e sono stati autorizzati ad aggiustare la dose per ricevere ustekinumab ogni 8 settimane. La perdita di risposta è stata definita con un indice CDAI ≥ 220 punti e un aumento di ≥ 100 punti dell'indice CDAI dal basale. In questi pazienti, la remissione clinica è stata raggiunta nel 41,4% dei pazienti 16 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

I pazienti che non hanno avuto una risposta clinica dopo induzione con ustekinumab alla settimana 8 negli studi di induzione UNITI-1 ed UNITI-2 (476 pazienti) sono entrati nella parte non-randomizzata dello studio di mantenimento (IM-UNITI) e hanno poi ricevuto una iniezione sottocutanea di 90 mg di ustekinumab. Otto settimane dopo, il 50,5% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica e ha continuato a ricevere la dose di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti con dose di mantenimento continuata, la maggioranza ha mantenuto risposta (68,1%) e ha raggiunto la remissione (50,2%) alla settimana 44, in percentuali che erano simili ai pazienti che inizialmente hanno risposto all'induzione con ustekinumab.

Dei 131 pazienti che hanno risposto a ustekinumab nella fase di induzione, e che sono stati randomizzati nel gruppo placebo all'inizio dello studio di mantenimento, 51 successivamente non hanno risposto e hanno ricevuto 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 settimane. La maggior parte dei pazienti che ha perso la risposta e ha ripreso ustekinumab, lo ha fatto entro 24 settimane dall'infusione di induzione. Di questi 51 pazienti, il 70,6% ha raggiunto la risposta clinica e il 39,2% ha raggiunto la remissione clinica 16 settimane dopo aver ricevuto la prima dose sottocutanea di ustekinumab.

In IM-UNITI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 567 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab, la remissione e la risposta clinica sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252 sia per i pazienti che avevano fallito le terapie con anti- TNF sia per coloro che avevano fallito le terapie convenzionali.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 5 anni di trattamento nei pazienti con malattia di Crohn.

Endoscopia

L'aspetto endoscopico della mucosa è stato valutato in un sottostudio in 252 pazienti eleggibili con attività di malattia endoscopica al basale. L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Simplified Endoscopic Disease Severity Score per la malattia di Crohn (SES-CD), un indice composito dei 5 segmenti ileo-colici di presenza / dimensioni delle ulcere, percentuale di superficie mucosa coperta da ulcere, percentuale di superficie mucosa affetta da eventuali altre lesioni e presenza / tipo di restringimento / stenosi. Alla settimana 8, dopo una singola dose di induzione per via endovenosa, il cambiamento dell'indice SES-CD è stato maggiore nel gruppo ustekinumab (n = 155, variazione media = -2,8) rispetto al gruppo placebo (n = 97, variazione media = -0,7, p = 0,012).

Risposta nella malattia fistolizzante

In un sottogruppo di pazienti con fistole drenanti al basale (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dei pazienti trattati con ustekinumab ha ottenuto una risposta dopo 44 settimane (definita come ≥ riduzione del 50% rispetto al basale nello studio di induzione nel numero di fistole drenanti) rispetto a 5/11 (45,5%) esposto al placebo.

Qualità della vita correlata alla salute
La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnary (IBDQ) e il questionario SF-36. Alla settimana 8, i pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato miglioramenti clinici maggiori e statisticamente significativi dell'indice totale IBDQ e SF-36 Mental Component Summary Score sia in UNITI-1 ed UNITI-2, e SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, rispetto al placebo. Questi miglioramenti sono stati generalmente mantenuti meglio nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio IM-UNITI fino alla settimana 44 rispetto al placebo. Il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è stato generalmente mantenuto durante l'estensione fino alla settimana 252.

Colite ulcerosa
La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa (punteggio Mayo da 6 a 12; sotto-punteggio endoscopico ≥ 2). Il programma di sviluppo clinico era costituito da uno studio di induzione endovenosa (indicato come UNIFI-I) con trattamento della durata massima di 16 settimane, seguito da uno studio di mantenimento per via sottocutanea con sospensione randomizzata della durata di 44 settimane (indicato come UNIFI-M), che rappresentano almeno 52 settimane di terapia.

I risultati di efficacia presentati per UNIFI-I e UNIFI-M si sono basati su revisioni centralizzate delle endoscopie.

UNIFI-I ha incluso 961 pazienti. L'endpoint primario per lo studio di induzione era la percentuale di soggetti in remissione clinica alla Settimana 8. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un'unica somministrazione endovenosa della dose variabile raccomandata di circa 6 mg/kg (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2), una dose fissa di ustekinumab da 130 mg oppure placebo alla Settimana 0.

Erano consentite dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori e aminosalicilati e il 90% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. I pazienti arruolati dovevano non aver risposto alla terapia convenzionale (corticosteroidi o immunomodulatori) o ad almeno una terapia biologica (un antagonista di TNFα e/o vedolizumab). Il 49% dei pazienti non aveva risposto alla terapia convenzionale, ma aveva risposto a un agente biologico (il 94% di questi era naïve agli agenti biologici). Il 51% dei pazienti non aveva risposto o era intollerante a una terapia biologica. Circa il 50% dei pazienti non aveva risposto ad almeno 1 precedente terapia anti-TNFα (di questi, il 48% era costituito da non-responders primari) e il 17% non aveva risposto ad almeno 1 precedente terapia anti-TNFα e a vedolizumab.

Nello studio UNIFI-I, una percentuale significativamente maggiore di pazienti era in remissione clinica nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo alla Settimana 8 (Tabella 11). Già alla Settimana 2, alla prima visita di studio programmata, e successivamente ad ogni visita, una percentuale maggiore di pazienti trattati con ustekinumab non presentava alcun sanguinamento rettale o aveva raggiunto una frequenza di evacuazioni normale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Differenze significative nel punteggio Mayo parziale e nella remissione sintomatica sono state osservate tra ustekinumab e placebo già alla Settimana 2.

L'efficacia nel gruppo a dose variabile (6 mg/kg) era maggiore rispetto al gruppo trattato con la dose da 130 mg in endpoint selezionati e, pertanto, il dosaggio variabile rappresenta la dose di induzione endovenosa raccomandata.

Tabella 11. Sintesi dei principali esiti di efficacia nello studio UNIFI-I (Settimana 8)

	Placebo N = 319	**Dose raccomandata di ustekinumab[£] N = 322**
Remissione clinica*	5%	16%[a]

Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica[¥]	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Risposta clinica[§]	31%	62%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica[¥]	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Guarigione mucosale[†]	14%	27%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Remissione sintomatica[‡]	23%	45%[b]
Combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale[ǂ]	8%	21%[b]

[£] Dose infusionale di ustekinumab usando il regime di dosaggio basato sul peso specificato nella *Tabella 1*.

[*] La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo ≤ 2 punti senza sotto-punteggi individuali > 1.

[§] La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di ≥ 30% e ≥ 3 punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale ≥ 1 rispetto al basale o un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.

[¥] Un antagonista di TNFα e/o vedolizumab.

[†] La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.

[‡] La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.

[ǂ] La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto- punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

[c] Nominalmente significativo ($p < 0,05$)

Lo studio UNIFI-M ha valutato 523 pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica con un'unica somministrazione EV di ustekinumab in UNIFI-I. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane, 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA soluzione iniettabile [flaconcino] e soluzione iniettabile in siringa preriempita o in penna preriempita).

In entrambi i gruppi trattati con ustekinumab, le percentuali di pazienti in remissione clinica erano significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo alla Settimana 44 (vedere Tabella 12).

Tabella 12. Sintesi delle principali misure di efficacia nello studio UNIFI-M (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo* **N** = 175	**Ustekinumab 90 mg ogni 8 settimane** **N** = 176	**Ustekinumab 90 mg ogni 12 settimane** **N** = 172
Remissione clinica**	24%	44%[a]	38%[b]

Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102)[d]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica[¥]	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Mantenimento della risposta clinica fino alla Settimana 44[§]	45%	71%[a]	68%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	51% (44/87)	78% (66/85)[c]	77% (78/102)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica[¥]	39% (34/88)	65% (59/91)[a]	56% (39/70)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Guarigione mucosale[†]	29%	51%[a]	44%[b]
Mantenimento della risposta clinica fino alla Settimana 44[£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]
Remissione clinica in assenza di corticosteroidi[€]	23%	42%[a]	38%[b]
Remissione duratura[ǁ]	35%	57%[c]	48%[d]
Remissione sintomatica[‡]	45%	68%[c]	62%[d]
Combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale [ɬ]	28%	48%[c]	41%[d]

* Dopo risposta a ustekinumab EV.

** La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo ≤ 2 punti senza sotto-punteggi individuali > 1.

§ La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di ≥ 30% e ≥ 3 punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale ≥ 1 rispetto al basale o un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.

¥ Un antagonista di TNFα e/o vedolizumab.

† La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.

£ Il mantenimento della remissione clinica fino alla Settimana 44 è definito come il numero di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 44 tra i pazienti in remissione clinica al basale di mantenimento.

€ La remissione clinica in assenza di corticosteroidi è definita come il numero di pazienti in remissione clinica che non ricevono corticosteroidi alla Settimana 44.

ǁ La remissione duratura è definita come una remissione Mayo parziale a ≥ 80% di tutte le visite precedenti la Settimana 44 e in remissione Mayo parziale all'ultima visita (Settimana 44).

‡ La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.

ɬ La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

[d] Nominalmente significativo ($p < 0,05$)

[e] Non statisticamente significativo

L'effetto benefico di ustekinumab su risposta clinica, guarigione mucosale e remissione clinica è stato osservato in fase di induzione e di mantenimento sia nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale ma avevano risposto a una terapia biologica sia nei pazienti che non avevano risposto ad almeno una precedente terapia con antagonisti del TNFα, oltre che nei pazienti con mancata risposta primaria alla terapia con antagonisti del TNFα. Un effetto benefico è stato osservato in fase di induzione anche nei pazienti che non avevano risposto ad almeno una precedente terapia con antagonisti del TNFα e a vedolizumab; tuttavia, il numero di pazienti in questo sottogruppo era troppo esiguo per trarre conclusioni definitive sull'effetto benefico in questo gruppo durante la fase di mantenimento.

Responders all'induzione con ustekinumab alla Settimana 16
I pazienti trattati con ustekinumab che non hanno risposto alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I hanno ricevuto una somministrazione SC di ustekinumab 90 mg alla Settimana 8 (36% dei pazienti). Di questi pazienti, il 9% inizialmente randomizzato alla dose di induzione raccomandata ha raggiunto la remissione clinica e il 58% ha raggiunto la risposta clinica alla Settimana 16.

I pazienti senza risposta clinica all'induzione con ustekinumab alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I ma che hanno presentato una risposta alla Settimana 16 (157 pazienti) sono stati inclusi nella porzione non randomizzata dello studio UNIFI-M e hanno continuato a ricevere il dosaggio di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti, la maggioranza (62%) ha mantenuto la risposta e il 30% ha raggiunto la remissione alla Settimana 44.

Studio di estensione
In UNIFI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 400 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab ogni 12 o 8 settimane, la remissione sintomatica è stata generalmente mantenuta fino alla settimana 200 per i pazienti che avevano fallito le terapie convenzionali (ma non una terapia con medicinali biologici) e per coloro che avevano fallito la terapia con medicinali biologici, tra cui coloro che avevano fallito sia gli anti-TNF che vedoluzimab. Tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento con ustekinumab per 4 anni e che sono stati valutati usando il punteggio Mayo completo alla settimana di mantenimento 200, rispettivamente il 74,2% (69/93) ha mantenuto la guarigione mucosale e il 68,3% (41/60) la remissione clinica.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 4 anni di trattamento nei pazienti con colite ulcerosa.

Normalizzazione endoscopica
La normalizzazione endoscopica è stata definita come un sotto-punteggio endoscopico Mayo pari a 0 ed è stata osservata già alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I. Alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M, è stata raggiunta dal 24% e 29% dei pazienti trattati con ustekinumab rispettivamente ogni 12 o 8 settimane, rispetto al 18% dei pazienti nel gruppo placebo.

Guarigione mucosale istologica e isto-endoscopica
La guarigione mucosale (definita come presenza di infiltrato di neutrofili in < 5% delle cripte, assenza di distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione) è stata valutata alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I e alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M. Alla Settimana 8, dopo un'unica dose di induzione per via endovenosa, percentuali significativamente maggiori di pazienti nel gruppo a dose raccomandata hanno raggiunto la guarigione istologica (36%) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (22%). Alla Settimana 44, il mantenimento di questo effetto è stato osservato con un numero significativamente maggiore di pazienti in guarigione istologica nei gruppi trattati con ustekinumab ogni 12 settimane (54%) e ogni 8 settimane (59%) rispetto al placebo (33%).

Alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I e alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M è stato valutato un endpoint combinato di guarigione mucosale isto-endoscopica, definita come il numero di soggetti che presentavano sia guarigione mucosale che guarigione istologica. I pazienti che hanno assunto ustekinumab alla dose raccomandata mostravano miglioramenti significativi nell'endpoint di guarigione mucosale isto-endoscopica alla Settimana 8 nel gruppo trattato con ustekinumab (18%) rispetto al gruppo placebo (9%). Alla Settimana 44, il mantenimento di questo effetto è stato osservato con una percentuale significativamente maggiore di pazienti in guarigione mucosale isto-endoscopica nei gruppi trattati con ustekinumab ogni 12 settimane (39%) e ogni 8 settimane (46%) rispetto al placebo (24%).

Qualità della vita correlata alla salute
La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) e i questionari SF-36 ed EuroQoL-5D (EQ-5D).

Alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I, i pazienti trattati con ustekinumab mostravano miglioramenti significativamente maggiori e di rilevanza clinica nel punteggio IBDQ totale, nell'EQ-5D e nella relativa Scala analogico visiva (VAS), nell'SF-36 Mental Component Summary Score e nell'SF-36 Physical Component Summary Score rispetto al placebo. Questi miglioramenti si sono mantenuti nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio UNIFI-M fino alla Settimana 44. Il miglioramento nella qualità della vita correlata alla salute come misurata dal IBDQ e dal SF-36 è stato generalmente mantenuto durante l'estensione dello studio fino alla settimana 200.

I pazienti trattati con ustekinumab hanno riscontrato un numero significativamente maggiore di miglioramenti nella produttività lavorativa valutata in termini di maggiore riduzione delle difficoltà lavorative generali e nella compromissione delle attività valutata mediante il questionario WPAI-GH, rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa (CU)
Fino alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I, le percentuali di soggetti con ricoveri correlati alla CU erano significativamente inferiori nei soggetti del gruppo trattato con la dose raccomandata di ustekinumab (1,6%, 5/322) rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (4,4%, 14/319) e nessun soggetto si è sottoposto a interventi chirurgici correlati alla CU tra quelli trattati con ustekinumab alla dose di induzione raccomandata rispetto allo 0,6% (2/319) di soggetti nel gruppo placebo.

Fino alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M, nei soggetti del gruppo ustekinumab combinato è stato osservato un numero significativamente minore di ricoveri correlati alla CU (2,0%, 7/348) rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (5,7%, 10/175). Un minor numero di soggetti nel gruppo trattato con ustekinumab (0,6%, 2/348) si è sottoposto a interventi chirurgici correlati alla CU rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (1,7%, 3/175) fino alla Settimana 44.

Immunogenicità
Durante il trattamento con ustekinumab, possono svilupparsi anticorpi anti-ustekinumab, di cui la maggior parte è di tipo neutralizzante. La formazione di anticorpi anti-ustekinumab è associata sia a un aumento della clearance sia a una riduzione dell'efficacia di ustekinumab, ad eccezione dei pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa, nei quali non è stata osservata alcuna riduzione dell'efficacia. Non esiste una correlazione apparente tra la presenza di anticorpi anti-ustekinumab e l'insorgenza di reazioni al sito di iniezione.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Nei soggetti sani il tempo mediano per raggiungere la concentrazione sierica massima (t_{max}) è stato 8,5 giorni dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 90 mg. I valori mediani del t_{max} di ustekinumab dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea di 45 mg o 90 mg nei pazienti, affetti da psoriasi, sono paragonabili a quelli osservati nei soggetti sani.

La biodisponibilità assoluta di ustekinumab nei pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea è stata stimata pari a 57,2%.

Distribuzione
Il volume mediano di distribuzione durante la fase terminale (Vz) in seguito ad un'unica somministrazione per via endovenosa in pazienti, affetti da psoriasi, era compreso fra 57 e 83 mL/kg.

Biotrasformazione
Non è noto il processo metabolico esatto di ustekinumab.

Eliminazione
La *clearance* (CL) sistemica mediana in pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via endovenosa era compresa fra 1,99 e 2,34 mL/*die*/kg.
L'emivita mediana ($t_{1/2}$) di ustekinumab è stata approssimativamente 3 settimane nei pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa, rimanendo compresa fra 15 e 32 giorni in tutti gli studi sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica.
In un'analisi sul profilo farmacocinetico di popolazione in pazienti con psoriasi, la *clearance* apparente (CL/F) e il volume di distribuzione apparente (V/F) sono stati rispettivamente 0,465 l/die e 15,7 l. La CL/F di ustekinumab non è stata influenzata dal sesso. L'analisi farmacocinetica della popolazione ha mostrato una tendenza all'aumento della clearance di ustekinumab in pazienti positivi agli anticorpi anti-ustekinumab.

Linearità della dose
L'esposizione sistemica di ustekinumab (C_{max} e AUC) è aumentata in misura abbastanza proporzionale alla dose dopo un'unica somministrazione per via endovenosa di dosi comprese fra 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg o dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea di dosi comprese fra circa 24 mg e 240 mg in pazienti con psoriasi.

Dose unica verso dosi multiple
I profili sierici concentrazione-tempo di ustekinumab sono stati in linea di massima prevedibili, dopo somministrazioni di dosi uniche o multiple per via sottocutanea. Nei pazienti con psoriasi, le concentrazioni sieriche allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab sono state raggiunte a partire dalla settimana 28 dopo somministrazione sottocutanea alle settimane 0 e 4, seguite da somministrazioni ogni 12 settimane. La concentrazione minima mediana allo stato stazionario (*steady-state*) era compresa fra 0,21 µg/mL e 0,26 µg/mL (45 mg) e fra 0,47 µg/mL e 0,49 µg/mL (90 mg). Dopo la somministrazione sottocutanea ogni 12 settimane, non è stato osservato alcun accumulo apparente della concentrazione sierica di ustekinumab nel tempo.

Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, dopo una dose endovenosa di ~ 6 mg/kg, a partire dalla settimana 8 è stata somministrata una dose di mantenimento di 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 o 12 settimane. La concentrazione allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab è stata raggiunta entro l'inizio della seconda dose di mantenimento. Nei pazienti con malattia di Crohn, la concentrazione minima mediana allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab variava da 1,97 mg/mL a 2,24 mg/mL e da 0,61 mg/mL a 0,76 mg/mL per 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, rispettivamente. Nei pazienti con colite ulcerosa, la concentrazione minima mediana allo stato stazionario di ustekinumab variava da 2,69 mcg/mL a 3,09 mcg/mL e da 0,92 mcg/mL a 1,19 mcg/mL per 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, rispettivamente. I livelli minimi di ustekinumab allo stato stazionario (*steady-state*) risultati da 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane sono stati associati a più alti tassi di remissione clinica rispetto ai livelli minimi allo stato stazionario di 90 mg ogni 12 settimane.

Impatto del peso sul profilo farmacocinetico
In un'analisi sul profilo farmacocinetico della popolazione di pazienti che ha usato i dati derivanti dai pazienti con psoriasi, è stato riscontrato che il peso corporeo era la covariata che influenzava più significativamente la *clearance* di ustekinumab. La CL/F mediana dei pazienti con peso > 100 kg era più elevata di circa il 55% rispetto a quella dei pazienti con peso ≤ 100 kg. Il V/F mediano dei pazienti con peso > 100 kg era più elevato di circa il 37% rispetto a quello dei pazienti con peso ≤ 100 kg. Le concentrazioni sieriche mediane più basse di ustekinumab nei pazienti con peso più elevato (> 100 kg), appartenenti al gruppo trattato con la dose di 90 mg, erano paragonabili a quelle dei pazienti di peso inferiore (≤ 100 kg), appartenenti al gruppo trattato con la dose di 45 mg. Risultati simili sono stati ottenuti da una analisi di conferma della farmacocinetica di popolazione usando i dati derivanti dai pazienti con artrite psoriasica.

Aggiustamento della frequenza di somministrazione
Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, in base ai dati osservati e alle analisi PK di popolazione, i soggetti randomizzati che hanno perso la risposta al trattamento presentavano concentrazioni sieriche di ustekinumab nel tempo inferiori rispetto ai soggetti che non avevano perso

la risposta. Nella malattia di Crohn, l'aggiustamento della dose da 90 mg ogni 12 settimane a 90 mg ogni 8 settimane era associato a un aumento delle concentrazioni sieriche minime di ustekinumab, accompagnato da un aumento dell'efficacia. Nella colite ulcerosa, simulazioni basate su modelli di PK di popolazione hanno dimostrato che un aggiustamento della dose da 90 mg ogni 12 settimane a ogni 8 settimane dovrebbe comportare un incremento di 3 volte nelle concentrazioni minime allo stato stazionario di ustekinumab. Inoltre, sulla base dei dati ottenuti da sperimentazioni cliniche in pazienti con colite ulcerosa, è stata stabilita una relazione esposizione-risposta positiva tra le concentrazioni minime e la remissione clinica e la guarigione mucosale.

Popolazioni speciali
Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. Non sono stati condotti studi clinici specifici nei pazienti anziani.

Il profilo farmacocinetico di ustekinumab era generalmente comparabile tra i pazienti Asiatici e non Asiatici affetti da psoriasi e colite ulcerosa.

Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, la variabilità della clearance di ustekinumab era influenzata dal peso corporeo, dal livello di albumina sierica, dal sesso e dalla presenza di anticorpi anti ustekinumab, mentre il peso corporeo era la covariata principale che influenzava il volume di distribuzione. Inoltre, nella malattia di Crohn la clearance era influenzata dalla proteina C-reattiva, dallo stato di fallimento dell'antagonista del TNF e dalla razza (Asiatici vs non Asiatici). L'impatto di queste covariate era entro ±20% del valore tipico o di riferimento del rispettivo parametro PK, per cui non è necessario adeguare la dose a queste covariate. L'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un impatto significativo sulla disposizione di ustekinumab.

Nell'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti, non sono state osservate indicazioni di un effetto del tabacco o dell'alcol sul profilo farmacocinetico di ustekinumab.

La biodisponibilità di ustekinumab dopo somministrazione mediante siringa o penna preriempita è risultata comparabile.

Le concentrazioni sieriche di ustekinumab nei pazienti pediatrici da 6 a 17 anni di età con psoriasi, trattati con la dose raccomandata sulla base del peso corporeo erano generalmente confrontabili con quelle della popolazione adulta con psoriasi trattata con la dose raccomandata per gli adulti. Le concentrazioni sieriche di ustekinumab nei pazienti pediatrici con psoriasi di età compresa tra i 12 e 17 anni (CADMUS) trattati con metà della dose raccomandata in base al peso corporeo erano generalmente più basse rispetto a quelle degli adulti.

Regolazione degli enzimi del CYP450
Gli effetti di IL-12 o IL-23 sulla regolazione degli enzimi del CYP450 sono stati valutati in uno studio *in vitro* usando epatociti umani, tale studio ha dimostrato che IL-12 e/o IL-23 a livelli di 10 ng/mL non alterano l'attività enzimatica del CYP450 umano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (es. tossicità per gli organi) sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, comprese valutazioni di *safety pharmacology*. Negli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, condotti nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità maschile, né difetti alla nascita o tossicità nello sviluppo. Non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità femminile con l'impiego di un anticorpo analogo a IL-12/23 nei topi.

I livelli delle dosi negli studi condotti sugli animali erano fino a circa 45 volte più alti della dose equivalente più elevata che si intendeva somministrare a pazienti affetti da psoriasi. Nelle scimmie questi livelli si sono tradotti in concentrazioni sieriche di picco che erano superiori di 100 volte o più a quelle osservate nell'uomo.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità di ustekinumab, a causa dell'assenza di modelli appropriati di anticorpo privo di reazione crociata a p40 di IL-12/23 nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monoidrocloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

STELARA 45 mg soluzione per iniezione
2 anni

STELARA 45 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
3 anni

STELARA 90 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
3 anni

Le singole siringhe preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la siringa preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data in cui va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Tenere il flaconcino o la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Se necessario, le singole siringhe preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C (vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
0,5 mL di soluzione in un flaconcino da 2 mL costituito di vetro di tipo I, chiuso da un tappo di gomma butilica.

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
0,5 mL di soluzione in una siringa da 1 mL in vetro di tipo I, con un ago in acciaio non rimovibile e protetto da cappuccio contenente gomma naturale essiccata (un derivato del lattice). La siringa è dotata di un dispositivo passivo di sicurezza.

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
1 mL di soluzione in una siringa da 1 mL in vetro di tipo I, con un ago in acciaio non rimovibile e protetto da cappuccio contenente gomma naturale essiccata (un derivato del lattice). La siringa è dotata di un dispositivo passivo di sicurezza.

STELARA è disponibile in confezioni da 1 flaconcino o da 1 siringa preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione contenuta nel flaconcino o nella siringa preriempita di STELARA non deve essere agitata. La soluzione deve essere ispezionata visivamente per individuare l'eventuale presenza di materiale particolato o decolorazione prima della somministrazione sottocutanea. La soluzione è da chiara a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteine traslucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per le soluzioni proteiche. Il medicinale non deve essere utilizzato se la soluzione è discromica od opaca, o se è presente del materiale particolato estraneo. Prima della somministrazione, si deve aspettare che STELARA raggiunga la temperatura ambiente (circa mezz'ora). Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

STELARA non contiene conservanti, quindi il medicinale inutilizzato che resta nel flaconcino e nella siringa, non deve essere usato. STELARA è fornito come flaconcino monouso sterile o siringa preriempita monouso. La siringa, l'ago e il flaconcino non devono essere mai riutilizzati. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Quando si utilizza il flaconcino monodose, si consiglia di utilizzare una siringa da 1 mL di calibro 27 e ago da 13 mm (½ pollice).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
EU/1/08/494/001

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/08/494/003

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/08/494/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Gennaio 2009
Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
STELARA 90 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano, che lega interleuchina (IL)-12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Soluzione iniettabile.

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Soluzione iniettabile.

La soluzione è da limpida a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Psoriasi a placche
STELARA è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleni e raggi ultravioletti A) (vedere paragrafo 5.1).

Artrite psoriasica (PsA)
STELARA, da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata (vedere paragrafo 5.1).

Malattia di Crohn
STELARA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati essere intolleranti alla terapia convenzionale o ad un antagonista del TNFα o che hanno controindicazioni mediche per tali terapie.

Colite ulcerosa
STELARA è indicato per il trattamento di pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o ad una terapia biologica oppure che presentano controindicazioni mediche a tali terapie (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

STELARA deve essere usato sotto la guida e la supervisione di medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui STELARA è indicato.

Posologia

Psoriasi a placche
La posologia raccomandata di STELARA è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane.

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta ad un trattamento di 28 settimane.

Pazienti con peso corporeo > 100 kg
In pazienti con un peso superiore a 100 kg la dose iniziale da somministrare per via sottocutanea è di 90 mg, seguita da una dose di 90 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. È stato dimostrato che la dose di 45 mg è efficace anche in questi pazienti. Tuttavia, la dose di 90 mg ha evidenziato una maggiore efficacia (vedere paragrafo 5.1, Tabella 4).

Artrite psoriasica (PsA)
La posologia raccomandata di STELARA è una dose iniziale di 45 mg somministrata per via sottocutanea, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. In alternativa, nei pazienti con un peso corporeo > 100 kg possono essere usati 90 mg.

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato alcuna risposta ad un trattamento di 28 settimane.

Anziani (≥ 65 anni)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica
STELARA non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di STELARA nei bambini con psoriasi al di sotto dei 6 anni di età o nei bambini con artrite psoriasica al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite. La penna preriempita non è stata studiata nella popolazione pediatrica e non è raccomandata per l'uso in pazienti pediatrici. Per la posologia ed il modo di somministrazione nei pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi vedere il paragrafo 4.2 dell'RCP della siringa preriempita

Malattia di Crohn e colite ulcerosa
Nel regime di trattamento, la prima dose di STELARA è somministrata per via endovenosa. Per la posologia del regime di dosaggio per via endovenosa, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione.

La prima somministrazione sottocutanea di 90 mg di STELARA deve avvenire alla settimana 8 dopo la dose endovenosa. Dopo questa, si consiglia la dose ogni 12 settimane.

I pazienti che non hanno mostrato risposta adeguata 8 settimane dopo la prima dose per via sottocutanea, possono ricevere poi una seconda dose per via sottocutanea (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti che non hanno risposto alla dose ogni 12 settimane possono beneficiare di un aumento della frequenza di dosaggio ogni 8 settimane (vedere paragrafo 5.1 e paragrafo 5.2).

I pazienti possono ricevere successivamente la dose ogni 8 settimane o ogni 12 settimane in base al giudizio clinico (vedere paragrafo 5.1).

Occorre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico 16 settimane dopo la dose di induzione EV o 16 settimane dopo il passaggio alla dose di mantenimento ogni 8 settimane.

Immunomodulatori e / o corticosteroidi possono essere continuati durante il trattamento con STELARA. Nei pazienti che hanno risposto al trattamento con STELARA i corticosteroidi possono essere ridotti o sospesi in accordo allo standard di cura.

Nella malattia di Crohn o nella colite ulcerosa, se la terapia viene interrotta, la ripresa del trattamento con somministrazione sottocutanea ogni 8 settimane è sicura ed efficace.

Anziani (≥ 65 anni)
Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza renale ed epatica
STELARA non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non è possibile fornire alcuna raccomandazione sulla dose da somministrare.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di STELARA nel trattamento della malattia di Crohn o della colite ulcerosa nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione
STELARA 45 mg e 90 mg penne preriempite sono esclusivamente per iniezione sottocutanea. Se possibile, evitare l'iniezione in aree interessate dalla psoriasi.

Dopo aver ricevuto adeguate istruzioni sulla tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti o coloro che se ne prendono cura possono somministrare STELARA se il medico lo ritiene opportuno. Comunque, il medico deve assicurare un appropriato controllo periodico dei pazienti. Ai pazienti o a coloro che se ne prendono cura deve essere spiegato di somministrare la quantità prescritta di STELARA secondo le indicazioni fornite nel foglio illustrativo. Le istruzioni complete per la somministrazione sono riportate nel foglio illustrativo.

Per ulteriori informazioni sulla preparazione e sulle precauzioni particolari per la manipolazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione attiva, clinicamente rilevante (per esempio tubercolosi attiva; vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Infezioni
Ustekinumab può aumentare il rischio di contrarre infezioni e di riattivare quelle latenti.
Negli studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, sono state osservate gravi infezioni batteriche, fungine e virali nei pazienti in terapia con STELARA (vedere paragrafo 4.8).

In pazienti trattati con ustekinumab sono state riportate infezioni opportunistiche, inclusa la riattivazione della tubercolosi, altre infezioni batteriche opportunistiche (incluse infezione da micobatteri atipici, meningite da Listeria, polmonite da Legionella e nocardiosi), infezioni micotiche opportunistiche, infezioni virali opportunistiche (inclusa encefalite causata da herpes simplex 2) e infezioni parassitarie (inclusa toxoplasmosi oculare).

Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego di STELARA in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente (vedere paragrafo 4.3).

Prima di iniziare il trattamento con STELARA, tutti i pazienti devono essere valutati per escludere la presenza di infezione da tubercolosi. STELARA non deve essere somministrato a pazienti con tubercolosi attiva (vedere paragrafo 4.3). È necessario iniziare il trattamento dell'infezione latente da tubercolosi prima di somministrare STELARA. Occorre valutare l'opportunità di intraprendere una terapia antitubercolare prima di iniziare STELARA, nei pazienti con un'anamnesi positiva per tubercolosi latente o attiva, nei quali non è possibile confermare un adeguato percorso terapeutico. I pazienti che sono in terapia con STELARA, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.

È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica, se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente e STELARA non deve essere somministrato fino a che l'infezione non si risolve.

Neoplasie
Gli immunosoppressori come ustekinumab possono aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie. Alcuni pazienti, cui è stato somministrato STELARA in corso di studi clinici e in uno studio osservazionale post-marketing in pazienti affetti da psoriasi, hanno sviluppato neoplasie cutanee e non cutanee (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di neoplasie può essere più elevato nei pazienti affetti da psoriasi che sono stati trattati con altri medicinali biologici durante il decorso della loro malattia.

Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie o in cui il trattamento con STELARA è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie in corso di studio. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con STELARA in questi pazienti.

Tutti i pazienti, in particolare quelli con una età superiore ai 60 anni, pazienti con una storia clinica di prolungata terapia immunosoppressiva o con una storia di trattamento PUVA, devono essere monitorati per la comparsa di carcinoma cutaneo non-melanoma (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni di ipersensibilità sistemica o respiratoria
Sistemica
Nell'esperienza post-marketing sono state riportate reazioni di ipersensibilità gravi, in alcuni casi anche alcuni giorni dopo il trattamento. Si sono verificati anafilassi ed angioedema. Nel caso in cui si manifestino una reazione anafilattica o altre reazioni di ipersensibilità gravi, deve essere istituita una terapia adeguata e deve essere interrotta la somministrazione di STELARA (vedere paragrafo 4.8).

Respiratoria
Durante l'uso post-approvazione di ustekinumab sono stati riportati casi di alveolite allergica, polmonite eosinofila e polmonite organizzata non infettiva. In seguito alla somministrazione da una a tre dosi, le manifestazioni cliniche includevano tosse, dispnea e infiltrati interstiziali. Esiti gravi hanno incluso insufficienza respiratoria e ospedalizzazione prolungata. Sono stati riportati miglioramenti dopo l'interruzione di ustekinumab e anche, in alcuni casi, dopo la somministrazione di corticosteroidi. Se è stata esclusa un'infezione e la diagnosi è confermata, interrompere l'uso di ustekinumab e istituire un trattamento appropriato (vedere paragrafo 4.8).

Eventi cardiovascolari
In uno studio osservazionale post-marketing sono stati osservati eventi cardiovascolari compresi infarto miocardico e accidente cerebrovascolare in pazienti affetti da psoriasi esposti a STELARA. I fattori di rischio per le malattie cardiovascolari devono essere valutati regolarmente durante il trattamento con STELARA.

Sensibilità al lattice
Il cappuccio dell'ago all'interno del cappuccio inferiore della penna preriempita è prodotto con gomma naturale secca (un derivato del lattice) che può causare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

Vaccinazioni
Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi (come il bacillo di Calmette e Guérin, BCG) in concomitanza con il trattamento con STELARA. Non sono stati condotti studi clinici specifici in pazienti cui siano stati somministrati recentemente vaccini virali o batterici vivi. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria di infezioni da vaccini vivi in pazienti in trattamento con STELARA. Prima di somministrare un vaccino virale o batterico vivo, il trattamento con STELARA deve essere interrotto per almeno 15 settimane dopo l'ultima somministrazione e può essere ripreso non prima di 2 settimane dopo la vaccinazione. Il medico che prescrive la terapia, è tenuto a consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del vaccino, per avvalersi di ulteriori dati e indicazioni in merito all'uso concomitante di agenti immunosoppressivi post-vaccinazione.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.5 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

I pazienti in terapia con STELARA possono essere trattati contemporaneamente con vaccini inattivati o non vivi.

Il trattamento a lungo termine con STELARA non sopprime la risposta immunitaria umorale al polisaccaride pneumococcico o al vaccino contro il tetano (vedere paragrafo 5.1).

Terapia immunosoppressiva concomitante
La sicurezza e l'efficacia di STELARA in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate negli studi sulla psoriasi. Negli studi clinici sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non ha dimostrato influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA. Negli studi sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA. È necessario usare cautela quando si prende in considerazione l'uso concomitante di altri immunosoppressori e STELARA, o quando si proviene da un trattamento con altri immunosoppressori biologici (vedere paragrafo 4.5).

Immunoterapia
STELARA non è stato valutato in pazienti che sono stati sottoposti a immunoterapia per le allergie. Non è noto se STELARA possa avere effetti sull'immunoterapia per le allergie.

Gravi condizioni della pelle
Nei pazienti con psoriasi, la dermatite esfoliativa è stata riportata dopo il trattamento con ustekinumab (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con psoriasi a placche possono sviluppare psoriasi eritrodermica, con sintomi che possono essere clinicamente indistinguibili dalla dermatite esfoliativa, come decorso naturale della malattia. Come parte del monitoraggio dei pazienti con psoriasi, i medici devono prestare attenzione ai sintomi della psoriasi eritrodermica o della dermatite esfoliativa. Se si verificano questi sintomi, deve essere instituita una terapia appropriata. STELARA deve essere interrotto se si sospetta una reazione al farmaco.

Condizioni correlate al lupus
In pazienti trattati con ustekinumab sono stati riportati casi di condizioni correlate al lupus, inclusi lupus eritematoso cutaneo e sindrome simil-lupoide. In caso di lesioni, specialmente in aree della pelle esposte al sole o in presenza di artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente a un medico. Se viene confermata la diagnosi di condizione correlata al lupus, ustekinumab deve essere interrotto, e deve essere avviato un trattamento adeguato.

Popolazioni speciali

Anziani (≥ 65 anni)
Complessivamente non sono state osservate differenze nell'efficacia o sicurezza di STELARA in pazienti con età superiore o uguale a 65 anni rispetto ai pazienti più giovani nell'ambito di studi clinici nelle indicazioni approvate, tuttavia il numero di pazienti di età superiore o uguale a 65 anni non è sufficiente per determinare se essi rispondono in maniera differente rispetto ai pazienti più giovani. A causa della maggiore incidenza di infezioni nella popolazione anziana in generale, deve essere usata cautela nel trattamento di pazienti anziani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a STELARA.

La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Non sono stati effettuati studi di interazione nell'uomo. Nelle analisi di farmacocinetica nella popolazione di pazienti degli studi di Fase 3, è stato esaminato l'effetto dei medicinali concomitanti più comunemente usati nei pazienti affetti da psoriasi (compresi paracetamolo, ibuprofene, acido acetilsalicilico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sul profilo farmacocinetico di ustekinumab. Non è stata riscontrata alcuna interazione con questi medicinali somministrati in concomitanza. La base di questa analisi è stata la presenza di almeno 100 pazienti (> 5% della popolazione in studio), trattati in concomitanza con questi medicinali per almeno il 90% del periodo dello studio. La farmacocinetica di ustekinumab non è stata influenzata dall'uso concomitante di MTX, FANS, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroidi orali nei pazienti con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa, né da una precedente esposizione ad agenti anti-TNFα nei pazienti con artrite psoriasica o malattia di Crohn, né da una precedente esposizione ad agenti biologici (vale a dire, agenti anti-TNFα e/o vedolizumab) nei pazienti con colite ulcerosa.

I risultati di uno studio *in vitro* non indicano la necessità di un aggiustamento della dose in pazienti che assumono in concomitanza substrati del CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

Negli studi sulla psoriasi, non sono stati valutati i profili di sicurezza e di efficacia di STELARA, somministrato in associazione ad immunosoppressori, compresi agenti biologici o fototerapia. Negli studi sull'artrite psoriasica, l'uso concomitante di MTX non sembra influenzare la sicurezza e l'efficacia di STELARA. Negli studi sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'uso concomitante di immunosoppressori o di corticosteroidi non sembra influenzare la sicurezza o l'efficacia di STELARA (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento e per almeno 15 settimane dopo la sospensione dello stesso.

Gravidanza
Non ci sono sufficienti dati sull'uso di ustekinumab durante la gravidanza. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di STELARA in gravidanza.

Ustekinumab attraversa la placenta ed è stato rilevato nel siero di bambini nati da pazienti trattate con ustekinumab durante la gravidanza. L'impatto clinico di questo fenomeno non è noto, tuttavia il rischio di infezione nei bambini esposti a ustekinumab in utero potrebbe essere maggiore dopo la nascita. La somministrazione di vaccini vivi (come il vaccino BCG) a bambini esposti a ustekinumab in utero non è raccomandata per sei mesi dopo la nascita o fino a quando i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In caso di un chiaro beneficio clinico per il singolo bambino, la somministrazione di un vaccino vivo può essere presa in considerazione prima, se i livelli sierici di ustekinumab del bambino non sono rilevabili.

Allattamento
Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata suggeriscono che ustekinumab sia escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Non è noto se ustekinumab sia assorbito a livello sistemico dopo l'ingestione. Data la capacità di ustekinumab di scatenare reazioni avverse nei lattanti, la decisione se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione, o la somministrazione della terapia con STELARA deve essere presa prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio del trattamento con STELARA per la madre.

Fertilità
Gli effetti di ustekinumab sulla fertilità umana non sono stati valutati (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

STELARA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più comuni con ustekinumab (> 5%) nelle fasi controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti sono state nasofaringite e mal di testa. La maggior parte è stata ritenuta lieve e non è stato necessario interrompere la terapia oggetto di studio. Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate con STELARA sono reazioni di ipersensibilità gravi inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.4). Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse
I dati di sicurezza di seguito riportati riflettono l'esposizione ad ustekinumab negli adulti in 14 studi clinici di fase II e fase III, che hanno coinvolto 6.709 pazienti (4.135 con psoriasi e/o artrite psoriasica, 1.749 con malattia di Crohn e 825 pazienti con colite ulcerosa). Questo include l'esposizione a STELARA nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici per almeno 6 mesi o 1 anno (4.577 e 3.253 pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa, rispettivamente) con esposizione per almeno 4 o 5 anni (rispettivamente 1.482 e 838 pazienti con psoriasi).

La Tabella 1 riporta una lista delle reazioni avverse riscontrate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti, così come le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse al farmaco sono state elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando la seguente convenzione: Molto comune (≥ 1/10), Comune (da ≥ 1/100 a < 1/10), Non comune (da ≥ 1/1.000 a

< 1/100), Raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), Molto raro (< 1/10.000), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).
All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1. Lista delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza: reazione avversa**
Infezioni e infestazioni	Comune: infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite Non comune: cellulite, infezioni dentali, herpes zoster, infezione delle vie respiratorie inferiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori, infezione micotica vulvovaginale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni di ipersensibilità (inclusi eruzione cutanea, orticaria) Raro: reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi anafilassi, angioedema)
Disturbi psichiatrici	Non comune: depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune: capogiro, cefalea Non comune: paralisi facciale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: dolore orofaringeo Non comune: congestione nasale Raro: alveolite allergica e polmonite eosinofila Molto raro: polmonite in via di organizzazione*
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito Non comune: psoriasi pustolosa, esfoliazione cutanea, acne Raro: dermatite esfoliativa, vasculite da ipersensibilità Molto raro: pemfigoide bolloso, lupus eritematoso cutaneo
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: dolore dorsale, mialgia, artralgia Molto raro: sindrome simil-lupoide
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: stanchezza, eritema in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione Non comune: reazioni in sede di iniezione (compresi emorragia, ematoma, indurimento, tumefazione e prurito), astenia

* Vedere paragrafo 4.4, Reazioni di ipersensibilità sistemica o respiratoria.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Infezioni
In alcuni studi controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa, la frequenza di infezione o di infezione grave è stata analoga fra i pazienti trattati con ustekinumab e quelli trattati con placebo. Nella fase di trattamento con placebo in questi studi clinici, la frequenza di infezione è stata 1,36 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab e 1,34 in quelli che hanno ricevuto placebo. Casi di infezioni gravi si sono verificati nella misura di 0,03 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab (30 infezioni gravi in 930 anni-paziente di *follow-up*) e in 0,03 in pazienti trattati con placebo (15 infezioni gravi in 434 anni-paziente di *follow-up*) (vedere paragrafo 4.4).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, che rappresentano 11.581 anni-paziente di esposizione in 6.709 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,0 anni; 1,1 anni per gli studi sulla malattia psoriasica, 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn e 1,0 anni per gli studi sulla colite ulcerosa. La frequenza di infezione è stata 0,91 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab e la frequenza delle infezioni gravi è stata 0,02 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab (199 infezioni gravi in 11.581 anni-paziente di *follow-up*) e le infezioni gravi riportate comprendevano polmonite, ascesso anale, cellulite, diverticolite, gastroenterite e infezioni virali.

Negli studi clinici, i pazienti con tubercolosi latente che sono stati trattati contemporaneamente con isoniazide non hanno sviluppato tubercolosi.

Neoplasie
Nelle fasi controllate con placebo degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, l'incidenza delle neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, è stata 0,11 per 100 anni-paziente di *follow-up* per quanto riguarda i pazienti trattati con ustekinumab (1 paziente su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,23 per i pazienti trattati con placebo (1 paziente su 434 anni-paziente di *follow-up*). L'incidenza del carcinoma cutaneo non melanoma è stata 0,43 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti in terapia con ustekinumab (4 pazienti su 929 anni-paziente di *follow-up*) rispetto a 0,46 per i pazienti trattati con placebo (2 pazienti su 433 anni-paziente di *follow-up*).

Nelle fasi controllate e non controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa, che rappresentano 11.561 anni-paziente di esposizione in 6.709 pazienti, il *follow-up* mediano era 1,0 anni; 1,1 anni per gli studi sulla malattia psoriasica, 0,6 anni per gli studi sulla malattia di Crohn e 1,0 anni per gli studi sulla colite ulcerosa. Sono state riportate neoplasie, escluso il carcinoma cutaneo non melanoma, in 62 pazienti su 11.561 anni-paziente di *follow-up* (incidenza dello 0,54 per 100 anni-paziente di *follow-up* per pazienti trattati con ustekinumab). L'incidenza di neoplasie riportata in pazienti trattati con ustekinumab è paragonabile all'incidenza attesa nella popolazione generale (tasso di incidenza standardizzato = 0,93 [intervallo di confidenza al 95%: 0,71, 1,20], corretto per età, sesso e razza). Le neoplasie, diverse dal carcinoma cutaneo non-melanoma, osservate con maggiore frequenza sono state cancro della prostata, cancro del colon-retto, melanoma e carcinoma mammario. L'incidenza del carcinoma cutaneo non-melanoma è stata 0,49 per 100 anni-paziente di *follow-up* per i pazienti trattati con ustekinumab (56 pazienti su 11.545 anni-paziente di *follow-up*). Il rapporto tra i pazienti con tumori della pelle a cellule basali rispetto a cellule squamose (3:1) è comparabile con il rapporto atteso nella popolazione generale (vedere paragrafo 4.4).

Reazioni di ipersensibilità e da infusione
In studi di induzione con somministrazione per via endovenosa in malattia di Crohn e in colite ulcerosa, non sono stati riportati eventi di anafilassi o altre reazioni severe all'infusione a seguito della singola dose per via endovenosa. In questi studi, il 2.2% dei 785 pazienti trattati con placebo e l'1,9% dei 790 pazienti trattati con la dose raccomandata di ustekinumab hanno riportato eventi avversi verificatisi durante l'infusione o entro un'ora dall'infusione. Nell'esperienza post-marketing, sono state riportate reazioni severe correlate all'infusione incluse reazioni anafilattiche all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica
Pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche
La sicurezza di ustekinumab è stata studiata in due studi di fase 3 su pazienti pediatrici con psoriasi a placche da moderata a severa. Il primo studio ha interessato 110 pazienti con età compresa tra i 12 e 17 anni trattati fino a 60 settimane, mentre il secondo studio ha interessato 44 pazienti con età compresa tra i 6 e gli 11 anni trattati fino a 56 settimane. In generale, gli eventi avversi riportati in questi due studi relativi ai dati sulla sicurezza fino a 1 anno erano simili a quelli osservati negli studi precedenti condotti sugli adulti con psoriasi a placche.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Dosi singole del medicinale fino a 6 mg/kg sono state somministrate per via endovenosa in studi clinici, senza osservare la comparsa di tossicità limitante la dose. In caso di sovradosaggio, si raccomanda di monitorare il paziente per riscontrare eventuali segni o sintomi di reazioni avverse e di istituire immediatamente una terapia sintomatica adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunosoppressori, inibitori dell'interleukina, codice ATC: L04AC05.

Meccanismo d'azione
Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1κ interamente umano che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12Rβ1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12Rβ1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule *natural killer* (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T *helper* 1 (Th1), IL-23 induce il *pathway* del T *helper 1*7 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi, l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa.

Attraverso il legame alla subunità p40 condivisa di IL-12 e IL-23, ustekinumab può esercitare i suoi effetti clinici nella psoriasi, nell'artrite psoriasica, nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa, interrompendo i pathway citochinici di Th1 e Th17, che sono cruciali per la patologia di queste malattie.

Nei pazienti con malattia di Crohn, il trattamento con ustekinumab ha comportato una diminuzione degli indici infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione è stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento. La PCR è stata valutata durante lo studio di estensione e le riduzioni osservate durante il mantenimento sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252.

Nei pazienti con colite ulcerosa, il trattamento con ustekinumab ha comportato una riduzione dei marker infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione é stata poi mantenuta per tutta la fase di mantenimento e lo studio di estensione fino alla settimana 200.

Immunizzazione
Durante l'estensione a lungo termine dello Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2), i pazienti adulti trattati con STELARA per almeno 3,5 anni hanno mostrato risposte anticorpali simili sia per il polisaccaride pneumococcico che per il vaccino contro il tetano come un gruppo di controllo di pazienti psoriasici trattati con farmaci non sistemici. Una simile proporzione di pazienti adulti ha sviluppato livelli protettivi di anticorpi anti-pneumococco e antitetano e i titoli anticorpali erano simili tra i pazienti trattati con STELARA e i pazienti del gruppo di controllo.

Efficacia e sicurezza clinica

Psoriasi a placche (Adulti)
I profili di efficacia e di sicurezza di ustekinumab sono stati valutati in 1.996 pazienti in due studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica. Inoltre, uno studio clinico controllato verso trattamento attivo, randomizzato ed in cieco per il valutatore, ha confrontato ustekinumab e etanercept in pazienti con psoriasi a placche di grado da moderato a severo che hanno risposto in modo inadeguato o che erano intolleranti o che presentavano controindicazioni a ciclosporina, MTX o PUVA.

Lo Studio 1 sulla psoriasi (PHOENIX 1) ha valutato 766 pazienti. Di questi il 53% non aveva risposto, era intollerante o presentava controindicazioni ad un'altra terapia sistemica. I pazienti assegnati per randomizzazione a ustekinumab sono stati trattati con dosi di 45 mg o di 90 mg alle settimane 0 e 4 e successivamente con la stessa dose ogni 12 settimane. I pazienti, che sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con placebo alle settimane 0 e 4, sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16, seguito dalla somministrazione di una dose ogni 12 settimane. I pazienti originariamente randomizzati a ustekinumab, che hanno ottenuto una risposta di 75 dell'indice *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (miglioramento del PASI di almeno il 75% rispetto al valore basale) alle settimane 28 e 40, sono stati nuovamente randomizzati e assegnati al gruppo di trattamento con ustekinumab, somministrato ogni 12 settimane o al gruppo con placebo (vale a dire, sospensione della terapia). I pazienti nuovamente assegnati per randomizzazione al gruppo placebo alla settimana 40 hanno ricominciato l'assunzione di ustekinumab con lo schema posologico originale, qualora avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla settimana 40. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 76 settimane dopo la prima somministrazione del farmaco in studio.

Lo Studio 2 sulla psoriasi (PHOENIX 2) ha valutato 1.230 pazienti. Di questi il 61% non aveva risposto, era intollerante o presentava controindicazioni ad un'altra terapia sistemica. I pazienti assegnati per randomizzazione a ustekinumab sono stati trattati con dosi di 45 mg o di 90 mg alle settimane 0 e 4 e successivamente con una dose aggiuntiva alla settimana 16. I pazienti, che sono stati randomizzati al gruppo di trattamento con placebo alle settimane 0 e 4, sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane dopo la prima somministrazione del trattamento in studio.

Lo Studio 3 sulla psoriasi (ACCEPT) ha valutato 903 pazienti con psoriasi di grado da moderato a severo che hanno risposto in modo inadeguato o che erano intolleranti o che presentavano controindicazioni ad altre terapie sistemiche, confrontando l'efficacia di ustekinumab verso etanercept e valutando la sicurezza dei due farmaci biologici nei pazienti. Durante il periodo di 12 settimane di controllo attivo dello studio, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere etanercept (50 mg due volte alla settimana), ustekinumab 45 mg alle settimane 0 e 4, o ustekinumab 90 mg alle settimane 0 e 4.

Negli studi clinici 1 e 2 sulla psoriasi, le caratteristiche al basale della patologia erano generalmente sovrapponibili tra tutti i gruppi di trattamento con un punteggio PASI mediano al basale compreso fra 17 e 18, un'area psoriasica della superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) mediana ≥ 20 e un punteggio mediano dell'indice dermatologico della qualità di vita (*Dermatology Life Quality Index*, DLQI) compreso fra 10 e 12. Circa un terzo (Studio 1 sulla psoriasi) e un quarto (Studio 2 sulla psoriasi) dei pazienti presentava artrite psoriasica (PsA). Una simile gravità della patologia è stata vista anche nello studio 3 sulla psoriasi.

L'*endpoint* primario in questi studi è stata la percentuale di pazienti che alla settimana 12 hanno ottenuto una risposta PASI 75 rispetto al basale (vedere Tabelle 2 e 3).

Tabella 2. Sintesi della risposta clinica nello Studio 1 (PHOENIX 1) e nello Studio 2 (PHOENIX 2) sulla psoriasi

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

[a] p < 0,001 per ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto a placebo (PBO).

[b] PGA = (*Physician Global Assessment*) valutazione globale del medico

Tabella 3. Sintesi della risposta clinica alla settimana 12 nello Studio 3 (ACCEPT) sulla psoriasi

	Studio 3 sulla psoriasi		
	Etanercept 24 dosi (50 mg due volte alla settimana)	Ustekinumab 2 dosi (Settimana 0 e Settimana 4)	
		45 mg	90 mg
Numero di pazienti randomizzati	347	209	347
PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA sul grado di pelle integra o con psoriasi minima, N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Numero di pazienti ≤ 100 kg	251	151	244
Risposta PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Numero di pazienti > 100 kg	96	58	103
Risposta PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] p < 0,001 per ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto a etanercept.

[b] p = 0,012 per ustekinumab 45 mg rispetto a etanercept.

Nello Studio 1 sulla psoriasi, il mantenimento di un punteggio PASI 75 è stato significativamente superiore con il trattamento continuo, rispetto alla sospensione del trattamento ($p < 0,001$). Risultati sovrapponibili sono stati osservati con ciascuna dose di ustekinumab. All'anno 1 (Settimana 52), l'89% dei pazienti riassegnati per randomizzazione al trattamento di mantenimento, era ancora rispondente alla terapia, continuando a mostrare un PASI 75 rispetto al 63% dei pazienti riassegnati al placebo (sospensione della terapia) ($p < 0,001$). A 18 mesi (Settimana 76), l'84% dei pazienti riassegnati al trattamento di mantenimento continuava a rispondere alla terapia, mostrando un PASI 75 rispetto al 19% dei pazienti nuovamente assegnati al trattamento con placebo (sospensione della terapia). A 3 anni (Settimana 148), l'82% dei pazienti riassegnati al trattamento di mantenimento per randomizzazione hanno mostrato PASI 75. A 5 anni (Settimana 244), l'80% dei pazienti ri-randomizzati al gruppo di mantenimento hanno ottenuto la risposta PASI 75.

Nei pazienti nuovamente randomizzati al placebo, che hanno ricominciato l'assunzione di ustekinumab con lo schema posologico originale dopo una perdita ≥ 50% del miglioramento PASI, l'85% ha riottenuto una risposta PASI 75 entro 12 settimane dalla reintroduzione della terapia.

Nello Studio 1 sulla psoriasi, alla settimana 2 e alla settimana 12, sono stati osservati significativi miglioramenti del DLQI basale in ciascun gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto al gruppo di confronto, trattato con placebo. Il miglioramento è stato mantenuto fino alla Settimana 28. Analogamente, miglioramenti significativi sono stati osservati nello Studio 2 sulla psoriasi alle settimane 4 e 12, che sono stati mantenuti fino alla settimana 24. Nello Studio 1 sulla psoriasi, sono risultati significativi anche i miglioramenti della psoriasi ungueale (indice NAPSI, *Nail Psoriasis Severity Index*), dei punteggi complessivi della componente mentale e fisica dell'SF-36 e della scala analogica visiva (*Visual Analogue Scale*, VAS) per il prurito, in ogni gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto a quelli con placebo. Nello Studio 2 sulla psoriasi, sono migliorati in modo significativo anche la scala HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) e il questionario WLQ (*Work Limitations Questionnaire*) in ciascun gruppo di trattamento con ustekinumab rispetto a quello con placebo.

Artrite psoriasica (PsA) (Adulti)

Ustekinumab ha mostrato di migliorare i segni ed i sintomi, funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute e ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico nei pazienti adulti con PsA attiva.

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in 927 pazienti in due studi clinici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo in pazienti con PsA attiva (≥ 5 articolazioni tumefatte e ≥ 5 articolazioni dolenti) nonostante la terapia antiinfiammatoria non steroidea (FANS) o la terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD). I pazienti in questi studi avevano una diagnosi di PsA da almeno 6 mesi. Sono stati arruolati i pazienti con ogni sottotipo di PsA, con inclusi artrite poliarticolare senza evidenza di noduli reumatoidi (39%), spondilite con artrite periferica (28%), artrite periferica asimmetrica (21%), coinvolgimento delle articolazioni interfalangee distali (12%) e artrite mutilante (0,5%). Oltre il 70% ed il 40% dei pazienti in entrambi gli studi aveva, rispettivamente, entesite e dattilite al basale. I pazienti erano randomizzati per ricevere il trattamento con ustekinumab 45 mg, 90 mg o placebo per via sottocutanea alle settimane 0 e 4 seguite da una somministrazione ogni 12 settimane (q12w). Circa il 50% dei pazienti ha continuato con dosi stabili di MTX (≤ 25 mg/settimana).

Nello Studio 1 della PsA (PSUMMIT I) e nello Studio 2 della PsA (PSUMMIT II), 80% e 86% dei pazienti, rispettivamente, erano stati trattati precedentemente con i DMARD. Nello Studio 1 non è stato consentito un precedente trattamento con agenti anti-fattore di necrosi tumorale (TNF)α. Nello Studio 2, la maggior parte dei pazienti (58%, n = 180) aveva ricevuto in precedenza uno o più trattamenti con un agente anti-TNFα, dei quali più del 70% aveva interrotto in qualsiasi momento il trattamento con anti-TNFα per perdita di efficacia o intolleranza.

Segni e sintomi
Il trattamento con ustekinumab ha portato alla settimana 24 miglioramenti significativi nella valutazione dell'attività della malattia a confronto con il placebo. L'endpoint primario era la percentuale dei pazienti che raggiungeva la risposta American College of Rheumatology (ACR) 20 alla Settimana 24. I risultati chiave dell'efficacia sono mostrati nella seguente Tabella 4.

Tabella 4. Numero di pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica nello Studio 1 sull'artrite psoriasica (PSUMMIT I) e Studio 2 (PSUMMIT II) alla settimana 24

	Studio 1 sull'artrite psoriasica			**Studio 2 sull'artrite psoriasica**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Numero di pazienti randomizzati	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
Risposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
Risposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
Risposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Numero di pazienti con BSA ≥ 3% [d]	146	145	149	80	80	81
Risposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
Risposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Risposta combinata PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Numero di pazienti ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Risposta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Numero di pazienti con BSA ≥ 3% [d]	105	105	111	54	58	57
Risposta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Numero di pazienti > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Risposta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Numero di pazienti con BSA ≥ 3% [d]	41	40	38	26	22	24
Risposta 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] Numero di pazienti con coinvolgimento della psoriasi cutanea al basale BSA ≥ 3%

Le risposte ACR 20, 50 e 70 sono continuamente migliorate o sono rimaste costanti fino alla Settimana 52 (Studio 1 e 2 sulla PsA) e Settimana 100 (Studio 1 sulla PsA). Nello Studio 1 sulla PsA, le risposte ACR 20 alla Settimana 100 sono state raggiunte da 57% e 64%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente. Nello Studio 2 sulla PsA, le risposte ACR 20 alla Settimana 52 sono state raggiunte da 47% e 48%, per 45 mg e 90 mg, rispettivamente.

La percentuale di pazienti che ha ottenuto una risposta secondo i Criteri modificati di Risposta alla Artrite Psoriasica (PsARC) era inoltre significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo alla settimana 24. Le risposte PsARC sono state mantenute fino alle Settimane 52 e 100. Un'alta percentuale di pazienti trattati con ustekinumab che aveva spondilite con artrite periferica come presentazione primaria, ha mostrato un miglioramento del 50 e 70 percento nel punteggio del Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) rispetto al placebo alla settimana 24.

Le risposte osservate nel gruppo in trattamento con ustekinumab erano simili tra i pazienti che ricevevano in concomitanza MTX e quelli che non lo ricevevano e sono state mantenute fino alle Settimane 52 e 100. I pazienti precedentemente trattati con agenti anti-TNFα che hanno ricevuto ustekinumab hanno raggiunto una risposta maggiore alla Settimana 24 rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo (risposta ACR 20 alla Settimana 24 per 45 mg e 90 mg era 37% e 34%, rispettivamente, confrontato con il placebo 15%; $p < 0,05$) e le risposte sono state mantenute fino alla Settimana 52.

Per i pazienti con entesite e/o dattilite al basale, nello Studio 1 sulla PsA è stato osservato un miglioramento significativo nel punteggio dell'entesite e dattilite nel gruppo ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla Settimana 24. Nello Studio 2 sulla PsA è stato osservato un miglioramento significativo nel punteggio dell'entesite e un miglioramento numerico (non statisticamente significativo) nel punteggio relativo alla dattilite nel gruppo ustekinumab 90 mg ($p = NS$) rispetto al placebo alla Settimana 24. I miglioramenti nel punteggio dell'entesite e dattilite sono stati mantenuti fino alle Settimane 52 e 100.

Risposta radiografica
Il danno strutturale sia nelle mani che nei piedi è stato espresso come la modifica nel punteggio totale di van der Heijde-Sharp (vdH-S score), modificato per la PsA attraverso l'aggiunta delle articolazioni interfalangee distali della mano, rispetto al basale. È stata eseguita una analisi integrata pre-specifica che combina i dati provenienti da 927 soggetti provenienti sia dallo Studio 1 sulla PsA che dal 2. Ustekinumab ha dimostrato una diminuzione statisticamente significativa del tasso di progressione del danno strutturale rispetto al placebo, come misurato dal cambiamento dal basale alla Settimana 24 nel punteggio totale vdH-S score modificato (la media ± punteggio SD era 0,97 ± 3,85 nel gruppo placebo rispetto a 0,40 ± 2,11 e 0,39 ± 2,40 nei gruppi ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) e 90 mg ($p < 0,001$), rispettivamente). Questo effetto è stato guidato dallo Studio 1 sulla PsA. L'effetto è considerato dimostrato indipendente dall'uso concomitante di MTX ed è stato mantenuto fino alla Settimana 52 (analisi integrata) e 100 (Studio 1 sulla PsA).

Funzionalità fisica e qualità della vita correlata alla salute
I pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato un miglioramento significativo nella funzionalità fisica come valutato dal Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) alla Settimana 24. Anche la percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento clinicamente significativo ≥ 0,3 nel punteggio dell'HAQ-DI dal basale era significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al gruppo trattato con placebo. Il miglioramento nel punteggio dell'HAQ-DI dal basale è stato mantenuto fino alle Settimane 52 e 100.
C'è stato un miglioramento significativo nel punteggio DLQI nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo alla Settimana 24 che è stato mantenuto fino alle Settimane 52 e 100. Nello Studio 2 sulla PsA c'è stato un miglioramento significativo nel punteggio relativo al Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F) nel gruppo ustekinumab quando confrontato con il gruppo placebo alla Settimana 24. Anche la percentuale di pazienti che ha raggiunto un miglioramento significativo nell'affaticamento (4 punti in FACIT-F) era significativamente maggiore nel gruppo ustekinumab rispetto al placebo. I miglioramenti nel punteggio FACIT sono stati mantenuti fino alla Settimana 52.

<u>Popolazione pediatrica</u>
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con artrite giovanile idiopatica. La penna preriempita non è stata studiata nella popolazione pediatrica con psoriasi e non è raccomandata per l'uso da parte di pazienti pediatrici.

Malattia di Crohn

La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in tre studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] = indice di attività della malattia di Crohn ≥ 220 e ≤ 450). Il programma di sviluppo clinico consisteva in due studi di induzione endovenosa di 8 settimane (UNITI-1 e UNITI-2) seguito da uno studio di mantenimento randomizzato di 44 settimane per via sottocutanea (IM-UNITI) consistente in 52 settimane di terapia.

Gli studi di induzione hanno coinvolto 1 409 pazienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). L'endpoint primario di entrambi gli studi di induzione è stata la percentuale di soggetti in risposta clinica (definita come riduzione dell'indice CDAI di ≥ 100 punti) alla settimana 6. I dati di efficacia sono stati raccolti e analizzati fino alla settimana 8 per entrambi gli studi. Dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori, aminosalicilati ed antibiotici sono stati consentiti e il 75% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere una singola somministrazione endovenosa di una dose raccomandata variabile in base al peso di circa 6 mg/kg (vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione), o di una dose fissa di 130 mg di ustekinumab, o di placebo alla settimana 0.

I pazienti in UNITI-1 non hanno risposto o erano intolleranti alla precedente terapia anti-TNFα. Circa il 48% dei pazienti non ha risposto ad una precedente terapia con un anti-TNFα e il 52% non ha risposto a precedenti terapie con 2 o 3 anti-TNF-α. In questo studio, il 29,1% dei pazienti ha avuto una iniziale risposta inadeguata (non-responders primari), il 69,4% ha risposto, ma "ha perso la risposta" (non-responders secondari), e il 36,4% erano intolleranti alle terapie anti-TNFα.

I pazienti in UNITI-2 hanno fallito almeno una terapia convenzionale, inclusi i corticosteroidi o gli immunomodulatori, ed erano o anti-TNF-α naive (68,6%) o avevano ricevuto in precedenza, ma non fallito, la terapia anti-TNFα (31,4%).

Sia in UNITI-1 che in UNITI-2, una percentuale significativamente superiore di pazienti era in risposta clinica e in remissione nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo (Tabella 5). Le risposte cliniche e le remissioni sono state significative fin dalla settimana 3 nei pazienti trattati con ustekinumab e hanno continuato a migliorare fino alla settimana 8. In questi studi di induzione, l'efficacia è stata maggiore e meglio mantenuta nel gruppo con la dose variabile rispetto al gruppo con la dose di 130 mg e il dosaggio variabile è quindi raccomandato per l'induzione endovenosa.

Tabella 5. Induzione della risposta clinica e di remissione in UNITI-1 e UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Dose raccomandata di ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dose raccomandata di ustekinumab N = 209**
Remissione clinica, settimana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Risposta clinica (100 punti), settimana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Risposta clinica (100 punti), settimana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Risposta 70 punti, settimana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Risposta 70 punti, settimana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La remissione clinica è definita come indice CDAI < 150; La risposta clinica è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica
Risposta 70 punti è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 70 punti
* fallimenti anti-TNFα
** fallimenti della terapia convenzionale
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Lo studio di mantenimento (IM-UNITI), ha valutato 388 pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica di 100 punti alla settimana 8 di induzione con ustekinumab negli studi UNITI-1 ed UNITI-2. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento per via sottocutanea di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o di 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2).

Una più alta percentuale di pazienti ha mantenuto la remissione clinica e la risposta clinica nei gruppi trattati con ustekinumab rispetto al gruppo placebo alla settimana 44 (vedere Tabella 6).

Tabella 6. Mantenimento della risposta clinica e della remissione in IM-UNITI (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane** **N = 128†**	**90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane** **N = 129†**
Remissione clinica	36%	53%[a]	49%[b]
Risposta clinica	44%	59%[b]	58%[b]
Remissione clinica senza corticosteroidi	30%	47%[a]	43%[c]
Remissione clinica nei pazienti:			
In remissione all'inizio della terapia di mantenimento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Coloro che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Anti_TNF α naive	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Coloro che hanno partecipato (o partecipanti) allo studio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remissione clinica è definita come indice CDAI <150; La risposta clinica è definita come riduzione del CDAI di almeno 100 punti o dall'essere in remissione clinica
* Il gruppo placebo era costituito da pazienti che erano in risposta a ustekinumab e sono stati randomizzati a ricevere placebo all'inizio della terapia di mantenimento.
† I pazienti che erano in risposta clinica di 100 punti di ustekinumab all'inizio della terapia di mantenimento
‡ I pazienti che hanno fallito la terapia convenzionale, ma non la terapia anti-TNF α
§ I pazienti che sono refrattari/intolleranti agli anti-TNF α
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominalmente significativa ($p < 0,05$)

Nel IM-UNITI, 29 di 129 pazienti non hanno mantenuto la risposta a ustekinumab quando trattati ogni 12 settimane e sono stati autorizzati ad aggiustare la dose per ricevere ustekinumab ogni 8 settimane. La perdita di risposta è stata definita con un indice CDAI ≥ 220 punti e un aumento di ≥ 100 punti dell'indice CDAI dal basale. In questi pazienti, la remissione clinica è stata raggiunta nel 41,4% dei pazienti 16 settimane dopo l'aggiustamento della dose.

I pazienti che non hanno avuto una risposta clinica dopo induzione con ustekinumab alla settimana 8 negli studi di induzione UNITI-1 ed UNITI-2 (476 pazienti) sono entrati nella parte non-randomizzata dello studio di mantenimento (IM-UNITI) e hanno poi ricevuto una iniezione sottocutanea di 90 mg di ustekinumab. Otto settimane dopo, il 50,5% dei pazienti ha raggiunto una risposta clinica e ha continuato a ricevere la dose di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti con dose di mantenimento continuata, la maggioranza ha mantenuto risposta (68,1%) e ha raggiunto la remissione

(50,2%) alla settimana 44, in percentuali che erano simili ai pazienti che inizialmente hanno risposto all'induzione con ustekinumab.

Dei 131 pazienti che hanno risposto a ustekinumab nella fase di induzione, e che sono stati randomizzati nel gruppo placebo all'inizio dello studio di mantenimento, 51 successivamente non hanno risposto e hanno ricevuto 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 settimane. La maggior parte dei pazienti che ha perso la risposta e ha ripreso ustekinumab, lo ha fatto entro 24 settimane dall'infusione di induzione. Di questi 51 pazienti, il 70,6% ha raggiunto la risposta clinica e il 39,2% ha raggiunto la remissione clinica 16 settimane dopo aver ricevuto la prima dose sottocutanea di ustekinumab.

In IM-UNITI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 567 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab, la remissione e la risposta clinica sono state generalmente mantenute fino alla settimana 252 sia per i pazienti che avevano fallito le terapie con anti- TNF sia per coloro che avevano fallito le terapie convenzionali.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 5 anni di trattamento nei pazienti con malattia di Crohn.

Endoscopia
L'aspetto endoscopico della mucosa è stato valutato in un sottostudio in 252 pazienti eleggibili con attività di malattia endoscopica al basale. L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Simplified Endoscopic Disease Severity Score per la malattia di Crohn (SES-CD), un indice composito dei 5 segmenti ileo-colici di presenza / dimensioni delle ulcere, percentuale di superficie mucosa coperta da ulcere, percentuale di superficie mucosa affetta da eventuali altre lesioni e presenza / tipo di restringimento / stenosi. Alla settimana 8, dopo una singola dose di induzione per via endovenosa, il cambiamento dell'indice SES-CD è stato maggiore nel gruppo ustekinumab (n = 155, variazione media = -2,8) rispetto al gruppo placebo (n = 97, variazione media = -0,7, p = 0,012).

Risposta nella malattia fistolizzante
In un sottogruppo di pazienti con fistole drenanti al basale (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dei pazienti trattati con ustekinumab ha ottenuto una risposta dopo 44 settimane (definita come ≥ riduzione del 50% rispetto al basale nello studio di induzione nel numero di fistole drenanti) rispetto a 5/11 (45,5%) esposto al placebo.

Qualità della vita correlata alla salute
La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnary (IBDQ) e il questionario SF-36. Alla settimana 8, i pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato miglioramenti clinici maggiori e statisticamente significativi dell'indice totale IBDQ e SF-36 Mental Component Summary Score sia in UNITI-1 ed UNITI-2, e SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, rispetto al placebo. Questi miglioramenti sono stati generalmente mantenuti meglio nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio IM-UNITI fino alla settimana 44 rispetto al placebo. Il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è stato generalmente mantenuto durante l'estensione fino alla settimana 252.

Colite ulcerosa
La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab sono state valutate in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva da moderata a severa (punteggio Mayo da 6 a 12; sotto-punteggio endoscopico ≥ 2). Il programma di sviluppo clinico era costituito da uno studio di induzione endovenosa (indicato come UNIFI-I) con trattamento della durata massima di 16 settimane, seguito da uno studio di mantenimento per via sottocutanea con sospensione randomizzata della durata di 44 settimane (indicato come UNIFI-M), che rappresentano almeno 52 settimane di terapia.

I risultati di efficacia presentati per UNIFI-I e UNIFI-M si sono basati su revisioni centralizzate delle endoscopie.

UNIFI-I ha incluso 961 pazienti. L'endpoint primario per lo studio di induzione era la percentuale di soggetti in remissione clinica alla Settimana 8. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un'unica somministrazione endovenosa della dose variabile raccomandata di circa 6 mg/kg (vedere Tabella 1, paragrafo 4.2), una dose fissa di ustekinumab da 130 mg oppure placebo alla Settimana 0.

Erano consentite dosi concomitanti di corticosteroidi orali, immunomodulatori e aminosalicilati e il 90% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno uno di questi farmaci. I pazienti arruolati dovevano non aver risposto alla terapia convenzionale (corticosteroidi o immunomodulatori) o ad almeno una terapia biologica (un antagonista di TNFα e/o vedolizumab). Il 49% dei pazienti non aveva risposto alla terapia convenzionale, ma aveva risposto a un agente biologico (il 94% di questi era naïve agli agenti biologici). Il 51% dei pazienti non aveva risposto o era intollerante a una terapia biologica. Circa il 50% dei pazienti non aveva risposto ad almeno 1 precedente terapia anti-TNFα (di questi, il 48% era costituito da non-responders primari) e il 17% non aveva risposto ad almeno 1 precedente terapia anti-TNFα e a vedolizumab.

Nello studio UNIFI-I, una percentuale significativamente maggiore di pazienti era in remissione clinica nel gruppo trattato con ustekinumab rispetto al placebo alla Settimana 8 (Tabella 7). Già alla Settimana 2, alla prima visita di studio programmata, e successivamente ad ogni visita, una percentuale maggiore di pazienti trattati con ustekinumab non presentava alcun sanguinamento rettale o aveva raggiunto una frequenza di evacuazioni normale rispetto ai pazienti trattati con placebo. Differenze significative nel punteggio Mayo parziale e nella remissione sintomatica sono state osservate tra ustekinumab e placebo già alla Settimana 2.

L'efficacia nel gruppo a dose variabile (6 mg/kg) era maggiore rispetto al gruppo trattato con la dose da 130 mg in endpoint selezionati e, pertanto, il dosaggio variabile rappresenta la dose di induzione endovenosa raccomandata.

Tabella 7. Sintesi dei principali esiti di efficacia nello studio UNIFI-I (Settimana 8)

	Placebo N = 319	**Dose raccomandata di ustekinumab£ N = 322**
Remissione clinica*	5%	16%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica¥	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Risposta clinica§	31%	62%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica¥	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Guarigione mucosale†	14%	27%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Remissione sintomatica‡	23%	45%[b]
Combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale⊥	8%	21%[b]

£ Dose infusionale di ustekinumab usando il regime di dosaggio basato sul peso specificato nella *Tabella 1*.

* La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo ≤ 2 punti senza sotto-punteggi individuali > 1.

§ La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di ≥ 30% e ≥ 3 punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale ≥ 1 rispetto al basale o un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.

¥ Un antagonista di TNFα e/o vedolizumab.

† La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.

‡ La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.

ǂ La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto- punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.

a $p < 0,001$

b Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

c Nominalmente significativo ($p < 0,05$)

Lo studio UNIFI-M ha valutato 523 pazienti che hanno raggiunto la risposta clinica con un'unica somministrazione EV di ustekinumab in UNIFI-I. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere un regime di mantenimento sottocutaneo di 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane, 90 mg di ustekinumab ogni 12 settimane o placebo per 44 settimane (per la posologia di mantenimento raccomandata, vedere paragrafo 4.2 dell'RCP di STELARA soluzione iniettabile [flaconcino] e soluzione iniettabile in siringa preriempita).

In entrambi i gruppi trattati con ustekinumab, le percentuali di pazienti in remissione clinica erano significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo alla Settimana 44 (vedere Tabella 8).

Tabella 8. Sintesi delle principali misure di efficacia nello studio UNIFI-M (Settimana 44; 52 settimane dall'inizio della dose di induzione)

	Placebo* **N** = 175	**Ustekinumab 90 mg ogni 8 settimane** **N** = 176	**Ustekinumab 90 mg ogni 12 settimane** **N** = 172
Remissione clinica**	24%	44%[a]	38%[b]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102)[d]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica[¥]	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21)[e]	23% (5/22)[e]
Mantenimento della risposta clinica fino alla Settimana 44[§]	45%	71%[a]	68%[a]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale, ma avevano risposto a una terapia biologica	51% (44/87)	78% (66/85)[c]	77% (78/102)[c]
Nei pazienti che non avevano risposto alla terapia biologica[¥]	39% (34/88)	65% (59/91)[a]	56% (39/70)[b]
Nei pazienti che non avevano risposto né a una terapia anti-TNF né a vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Guarigione mucosale[†]	29%	51%[a]	44%[b]
Mantenimento della risposta clinica fino alla Settimana 44[£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40)[c]
Remissione clinica in assenza di corticosteroidi[€]	23%	42%[a]	38%[b]
Remissione duratura[ł]	35%	57%[c]	48%[d]
Remissione sintomatica[‡]	45%	68%[c]	62%[d]
Combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale[ǂ]	28%	48%[c]	41%[d]

* Dopo risposta a ustekinumab EV.

** La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo ≤ 2 punti senza sotto-punteggi individuali > 1.

§ La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di ≥ 30% e ≥ 3 punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale ≥ 1 rispetto al basale o un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.

¥ Un antagonista di TNFα e/o vedolizumab.

† La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.

£ Il mantenimento della remissione clinica fino alla Settimana 44 è definito come il numero di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 44 tra i pazienti in remissione clinica al basale di mantenimento.

€ La remissione clinica in assenza di corticosteroidi è definita come il numero di pazienti in remissione clinica che non ricevono corticosteroidi alla Settimana 44.

‖ La remissione duratura è definita come una remissione Mayo parziale a ≥ 80% di tutte le visite precedenti la Settimana 44 e in remissione Mayo parziale all'ultima visita (Settimana 44).

‡ La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.

ǂ La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

[d] Nominalmente significativo ($p < 0,05$)

[e] Non statisticamente significativo

L'effetto benefico di ustekinumab su risposta clinica, guarigione mucosale e remissione clinica è stato osservato in fase di induzione e di mantenimento sia nei pazienti che non avevano risposto alla terapia convenzionale ma avevano risposto a una terapia biologica sia nei pazienti che non avevano risposto ad almeno una precedente terapia con antagonisti del TNFα, oltre che nei pazienti con mancata risposta primaria alla terapia con antagonisti del TNFα. Un effetto benefico è stato osservato in fase di induzione anche nei pazienti che non avevano risposto ad almeno una precedente terapia con antagonisti del TNFα e a vedolizumab; tuttavia, il numero di pazienti in questo sottogruppo era troppo esiguo per trarre conclusioni definitive sull'effetto benefico in questo gruppo durante la fase di mantenimento.

Responders all'induzione con ustekinumab alla Settimana 16

I pazienti trattati con ustekinumab che non hanno risposto alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I hanno ricevuto una somministrazione SC di ustekinumab 90 mg alla Settimana 8 (36% dei pazienti). Di questi pazienti, il 9% inizialmente randomizzato alla dose di induzione raccomandata ha raggiunto la remissione clinica e il 58% ha raggiunto la risposta clinica alla Settimana 16.

I pazienti senza risposta clinica all'induzione con ustekinumab alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I ma che hanno presentato una risposta alla Settimana 16 (157 pazienti) sono stati inclusi nella porzione non randomizzata dello studio UNIFI-M e hanno continuato a ricevere il dosaggio di mantenimento ogni 8 settimane; tra questi pazienti, la maggioranza (62%) ha mantenuto la risposta e il 30% ha raggiunto la remissione alla Settimana 44.

Studio di estensione

In UNIFI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione dello studio. Tra i 400 pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio e che sono stati trattati con ustekinumab ogni 12 o 8 settimane, la remissione sintomatica è stata generalmente mantenuta fino alla settimana 200 per i pazienti che avevano fallito le terapie convenzionali (ma non una terapia con medicinali biologici) e per coloro che avevano fallito la terapia con medicinali biologici, tra cui coloro che avevano fallito sia gli anti-TNF che vedoluzimab. Tra i pazienti che hanno ricevuto il trattamento con ustekinumab per 4 anni e che sono stati valutati usando il punteggio Mayo completo alla settimana di mantenimento 200, rispettivamente il 74,2% (69/93) ha mantenuto la guarigione mucosale e il 68,3% (41/60) la remissione clinica.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 4 anni di trattamento nei pazienti con colite ulcerosa.

Normalizzazione endoscopica
La normalizzazione endoscopica è stata definita come un sotto-punteggio endoscopico Mayo pari a 0 ed è stata osservata già alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I. Alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M, è stata raggiunta dal 24% e 29% dei pazienti trattati con ustekinumab rispettivamente ogni 12 o 8 settimane, rispetto al 18% dei pazienti nel gruppo placebo.

Guarigione mucosale istologica e isto-endoscopica
La guarigione mucosale (definita come presenza di infiltrato di neutrofili in < 5% delle cripte, assenza di distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione) è stata valutata alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I e alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M. Alla Settimana 8, dopo un'unica dose di induzione per via endovenosa, percentuali significativamente maggiori di pazienti nel gruppo a dose raccomandata hanno raggiunto la guarigione istologica (36%) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (22%). Alla Settimana 44, il mantenimento di questo effetto è stato osservato con un numero significativamente maggiore di pazienti in guarigione istologica nei gruppi trattati con ustekinumab ogni 12 settimane (54%) e ogni 8 settimane (59%) rispetto al placebo (33%).

Alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I e alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M è stato valutato un endpoint combinato di guarigione mucosale isto-endoscopica, definita come il numero di soggetti che presentavano sia guarigione mucosale che guarigione istologica. I pazienti che hanno assunto ustekinumab alla dose raccomandata mostravano miglioramenti significativi nell'endpoint di guarigione mucosale isto-endoscopica alla Settimana 8 nel gruppo trattato con ustekinumab (18%) rispetto al gruppo placebo (9%). Alla Settimana 44, il mantenimento di questo effetto è stato osservato con una percentuale significativamente maggiore di pazienti in guarigione mucosale isto-endoscopica nei gruppi trattati con ustekinumab ogni 12 settimane (39%) e ogni 8 settimane (46%) rispetto al placebo (24%).

Qualità della vita correlata alla salute
La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) e i questionari SF-36 ed EuroQoL-5D (EQ-5D).

Alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I, i pazienti trattati con ustekinumab mostravano miglioramenti significativamente maggiori e di rilevanza clinica nel punteggio IBDQ totale, nell'EQ-5D e nella relativa Scala analogico visiva (VAS), nell'SF-36 Mental Component Summary Score e nell'SF-36 Physical Component Summary Score rispetto al placebo. Questi miglioramenti si sono mantenuti nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio UNIFI-M fino alla Settimana 44. Il miglioramento nella qualità della vita correlata alla salute come misurata dal IBDQ e dal SF-36 è stato generalmente mantenuto durante l'estensione dello studio fino alla settimana 200.

I pazienti trattati con ustekinumab hanno riscontrato un numero significativamente maggiore di miglioramenti nella produttività lavorativa valutata in termini di maggiore riduzione delle difficoltà lavorative generali e nella compromissione delle attività valutata mediante il questionario WPAI-GH, rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa (CU)
Fino alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I, le percentuali di soggetti con ricoveri correlati alla CU erano significativamente inferiori nei soggetti del gruppo trattato con la dose raccomandata di ustekinumab (1,6%, 5/322) rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (4,4%, 14/319) e nessun soggetto si è sottoposto a interventi chirurgici correlati alla CU tra quelli trattati con ustekinumab alla dose di induzione raccomandata rispetto allo 0,6% (2/319) di soggetti nel gruppo placebo.

Fino alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M, nei soggetti del gruppo ustekinumab combinato è stato osservato un numero significativamente minore di ricoveri correlati alla CU (2,0%, 7/348) rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (5,7%, 10/175). Un minor numero di soggetti nel gruppo trattato con ustekinumab (0,6%, 2/348) si è sottoposto a interventi chirurgici correlati alla CU rispetto ai soggetti nel gruppo placebo (1,7%, 3/175) fino alla Settimana 44.

Immunogenicità
Durante il trattamento con ustekinumab, possono svilupparsi anticorpi anti-ustekinumab, di cui la maggior parte è di tipo neutralizzante. La formazione di anticorpi anti-ustekinumab è associata sia a un aumento della clearance sia a una riduzione dell'efficacia di ustekinumab, ad eccezione dei pazienti con malattia di Crohn o colite ulcerosa, nei quali non è stata osservata alcuna riduzione dell'efficacia. Non esiste una correlazione apparente tra la presenza di anticorpi anti-ustekinumab e l'insorgenza di reazioni al sito di iniezione.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ustekinumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa. La penna preriempita non è stata studiata nella popolazione pediatrica e non è raccomandata per l'uso in pazienti pediatrici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento
Nei soggetti sani il tempo mediano per raggiungere la concentrazione sierica massima (t_{max}) è stato 8,5 giorni dopo una singola somministrazione per via sottocutanea di 90 mg. I valori mediani del t_{max} di ustekinumab dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea di 45 mg o 90 mg nei pazienti, affetti da psoriasi, sono paragonabili a quelli osservati nei soggetti sani.

La biodisponibilità assoluta di ustekinumab nei pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea è stata stimata pari a 57,2%.

Distribuzione
Il volume mediano di distribuzione durante la fase terminale (Vz) in seguito ad un'unica somministrazione per via endovenosa in pazienti, affetti da psoriasi, era compreso fra 57 e 83 mL/kg.

Biotrasformazione
Non è noto il processo metabolico esatto di ustekinumab.

Eliminazione
La *clearance* (CL) sistemica mediana in pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via endovenosa era compresa fra 1,99 e 2,34 mL/*die*/kg.
L'emivita mediana ($t_{1/2}$) di ustekinumab è stata approssimativamente 3 settimane nei pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa, rimanendo compresa fra 15 e 32 giorni in tutti gli studi sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica.
In un'analisi sul profilo farmacocinetico di popolazione in pazienti con psoriasi, la *clearance* apparente (CL/F) e il volume di distribuzione apparente (V/F) sono stati rispettivamente 0,465 l/die e 15,7 l. La CL/F di ustekinumab non è stata influenzata dal sesso. L'analisi farmacocinetica della popolazione ha mostrato una tendenza all'aumento della clearance di ustekinumab in pazienti positivi agli anticorpi anti-ustekinumab.

Linearità della dose
L'esposizione sistemica di ustekinumab (C_{max} e AUC) è aumentata in misura abbastanza proporzionale alla dose dopo un'unica somministrazione per via endovenosa di dosi comprese fra 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg o dopo un'unica somministrazione per via sottocutanea di dosi comprese fra circa 24 mg e 240 mg in pazienti con psoriasi.

Dose unica verso dosi multiple
I profili sierici concentrazione-tempo di ustekinumab sono stati in linea di massima prevedibili, dopo somministrazioni di dosi uniche o multiple per via sottocutanea. Nei pazienti con psoriasi, le concentrazioni sieriche allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab sono state raggiunte a partire dalla settimana 28 dopo somministrazione sottocutanea alle settimane 0 e 4, seguite da somministrazioni ogni 12 settimane. La concentrazione minima mediana allo stato stazionario (*steady-state*) era compresa fra 0,21 µg/mL e 0,26 µg/mL (45 mg) e fra 0,47 µg/mL e 0,49 µg/mL (90 mg).

Dopo la somministrazione sottocutanea ogni 12 settimane, non è stato osservato alcun accumulo apparente della concentrazione sierica di ustekinumab nel tempo.

Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, dopo una dose endovenosa di ~ 6 mg/kg, a partire dalla settimana 8 è stata somministrata una dose di mantenimento di 90 mg di ustekinumab per via sottocutanea ogni 8 o 12 settimane. La concentrazione allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab è stata raggiunta entro l'inizio della seconda dose di mantenimento. Nei pazienti con malattia di Crohn, la concentrazione minima mediana allo stato stazionario (*steady-state*) di ustekinumab variava da 1,97 mg/mL a 2,24 mg/mL e da 0,61 mg/mL a 0,76 mg/mL per 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, rispettivamente. Nei pazienti con colite ulcerosa, la concentrazione minima mediana allo stato stazionario di ustekinumab variava da 2,69 mcg/mL a 3,09 mcg/mL e da 0,92 mcg/mL a 1,19 mcg/mL per 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane, rispettivamente. I livelli minimi di ustekinumab allo stato stazionario (*steady-state*) risultati da 90 mg di ustekinumab ogni 8 settimane sono stati associati a più alti tassi di remissione clinica rispetto ai livelli minimi allo stato stazionario di 90 mg ogni 12 settimane.

Impatto del peso sul profilo farmacocinetico
In un'analisi sul profilo farmacocinetico della popolazione di pazienti che ha usato i dati derivanti dai pazienti con psoriasi, è stato riscontrato che il peso corporeo era la covariata che influenzava più significativamente la *clearance* di ustekinumab. La CL/F mediana dei pazienti con peso > 100 kg era più elevata di circa il 55% rispetto a quella dei pazienti con peso ≤ 100 kg. Il V/F mediano dei pazienti con peso > 100 kg era più elevato di circa il 37% rispetto a quello dei pazienti con peso ≤ 100 kg. Le concentrazioni sieriche mediane più basse di ustekinumab nei pazienti con peso più elevato (> 100 kg), appartenenti al gruppo trattato con la dose di 90 mg, erano paragonabili a quelle dei pazienti di peso inferiore (≤ 100 kg), appartenenti al gruppo trattato con la dose di 45 mg. Risultati simili sono stati ottenuti da una analisi di conferma della farmacocinetica di popolazione usando i dati derivanti dai pazienti con artrite psoriasica.

Aggiustamento della frequenza di somministrazione
Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, in base ai dati osservati e alle analisi PK di popolazione, i soggetti randomizzati che hanno perso la risposta al trattamento presentavano concentrazioni sieriche di ustekinumab nel tempo inferiori rispetto ai soggetti che non avevano perso la risposta. Nella malattia di Crohn, l'aggiustamento della dose da 90 mg ogni 12 settimane a 90 mg ogni 8 settimane era associato a un aumento delle concentrazioni sieriche minime di ustekinumab, accompagnato da un aumento dell'efficacia. Nella colite ulcerosa, simulazioni basate su modelli di PK di popolazione hanno dimostrato che un aggiustamento della dose da 90 mg ogni 12 settimane a ogni 8 settimane dovrebbe comportare un incremento di 3 volte nelle concentrazioni minime allo stato stazionario di ustekinumab. Inoltre, sulla base dei dati ottenuti da sperimentazioni cliniche in pazienti con colite ulcerosa, è stata stabilita una relazione esposizione-risposta positiva tra le concentrazioni minime e la remissione clinica e la guarigione mucosale.

Popolazioni speciali
Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. Non sono stati condotti studi clinici specifici nei pazienti anziani.

Il profilo farmacocinetico di ustekinumab era generalmente comparabile tra i pazienti Asiatici e non Asiatici affetti da psoriasi e colite ulcerosa.

Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, la variabilità della clearance di ustekinumab era influenzata dal peso corporeo, dal livello di albumina sierica, dal sesso e dalla presenza di anticorpi anti ustekinumab, mentre il peso corporeo era la covariata principale che influenzava il volume di distribuzione. Inoltre, nella malattia di Crohn la clearance era influenzata dalla proteina C-reattiva, dallo stato di fallimento dell'antagonista del TNF e dalla razza (Asiatici vs non Asiatici). L'impatto di queste covariate era entro ±20% del valore tipico o di riferimento del rispettivo parametro PK, per cui non è necessario adeguare la dose a queste covariate. L'uso concomitante di immunomodulatori non ha avuto un impatto significativo sulla disposizione di ustekinumab.

Nell'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti, non sono state osservate indicazioni di un effetto del tabacco o dell'alcol sul profilo farmacocinetico di ustekinumab.

La biodisponibilità di ustekinumab dopo somministrazione mediante siringa o penna preriempita è risultata comparabile.

La penna preriempita non è stata studiata nella popolazione pediatrica e non è raccomandata per l'uso da parte di pazienti pediatrici.

Regolazione degli enzimi del CYP450
Gli effetti di IL-12 o IL-23 sulla regolazione degli enzimi del CYP450 sono stati valutati in uno studio *in vitro* usando epatociti umani, tale studio ha dimostrato che IL-12 e/o IL-23 a livelli di 10 ng/mL non alterano l'attività enzimatica del CYP450 umano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; vedere paragrafo 4.5).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo (es. tossicità per gli organi) sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute e di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, comprese valutazioni di *safety pharmacology*. Negli studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo, condotti nelle scimmie cynomolgus, non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità maschile, né difetti alla nascita o tossicità nello sviluppo. Non sono stati osservati effetti avversi sugli indici di fertilità femminile con l'impiego di un anticorpo analogo a IL-12/23 nei topi.

I livelli delle dosi negli studi condotti sugli animali erano fino a circa 45 volte più alti della dose equivalente più elevata che si intendeva somministrare a pazienti affetti da psoriasi. Nelle scimmie questi livelli si sono tradotti in concentrazioni sieriche di picco che erano superiori di 100 volte o più a quelle osservate nell'uomo.

Non sono stati condotti studi sulla cancerogenicità di ustekinumab, a causa dell'assenza di modelli appropriati di anticorpo privo di reazione crociata a p40 di IL-12/23 nei roditori.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monoidrocloridrato monoidrato
Polisorbato 80
Saccarosio
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
3 anni

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in penna pre- riempita
3 anni

Le singole penne preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno per proteggerle dalla luce. Registrare la

data in cui la penna preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data in cui va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una penna preriempita è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la penna preriempita se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Se necessario, le singole penne preriempite possono essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C (vedere paragrafo 6.3).

6.5 Natura e contenuto del contenitore

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
0,5 mL di soluzione in una siringa da 1 mL in vetro di tipo I, con un ago in acciaio montato su una penna preriempita dotata di protezione passiva dell'ago. Il copriago all'interno del cappuccio inferiore della penna preriempita contiene gomma naturale essiccata (un derivato del lattice).

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
1 mL di soluzione in una siringa da 1 mL in vetro di tipo I, con un ago in acciaio montato su una penna preriempita dotata di protezione passiva dell'ago. Il copriago all'interno del cappuccio interiore della penna preriempita contiene gomma naturale essiccata (un derivato del lattice).

STELARA è disponibile in una confezione da 1 penna preriempita.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione contenuta nella penna preriempita di STELARA non deve essere agitata. La soluzione deve essere ispezionata visivamente per individuare l'eventuale presenza di materiale particolato o decolorazione prima della somministrazione sottocutanea. La soluzione è da chiara a leggermente opalescente, da incolore a giallo chiaro e può contenere qualche piccola particella di proteine traslucida o bianca. Questo aspetto non è insolito per le soluzioni proteiche. Il medicinale non deve essere utilizzato se la soluzione è discromica od opaca, o se è presente del materiale particolato estraneo. Prima della somministrazione, si deve aspettare che STELARA raggiunga la temperatura ambiente (circa mezz'ora). Istruzioni dettagliate per l'uso sono fornite nel foglio illustrativo.

STELARA non contiene conservanti, quindi il medicinale inutilizzato che resta nel flaconcino e nella siringa, non deve essere usato. STELARA è fornito come penna preriempita monouso sterile. La penna preriempita non deve essere mai riutilizzata. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Quando si utilizza il flaconcino monodose, si consiglia di utilizzare una siringa da 1 mL di calibro 27 e ago da 13 mm (½ pollice).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/08/494/006

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
EU/1/08/494/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Gennaio 2009
Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Reports, PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE (130 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: EDTA sale disodico diidrato, L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

concentrato per soluzione per infusione
130 mg/26 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Monouso.
Per uso endovenoso dopo la diluizione.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/494/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non includere il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO (130 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione
ustekinumab

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso EV dopo la diluizione.
Non agitare.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

130 mg/26 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
45 mg/0,5 mL
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/494/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

STELARA 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO SULL'ETICHETTA DEL FLACONCINO (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
ustekinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

45 mg/0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Il contenitore di questo medicinale contiene lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il Foglio Illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
45 mg/0,5 mL
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Data di eliminazione, se conservato a temperatura ambiente:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un unico periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/494/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

STELARA 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO SULL'ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

STELARA 45 mg iniettabile
ustekinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

45 mg/0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

TESTO SULL'ASTUCCIO DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (90 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Il contenitore di questo medicinale contiene lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il Foglio Illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita
90 mg/1 mL
1 siringa preriempita

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Non agitare.
Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Data di eliminazione, se conservato a temperatura ambiente:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un unico periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/494/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

STELARA 90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO SULL'ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (90 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

STELARA 90 mg iniettabile
ustekinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

90 mg/1 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

TESTO SULL'ASTUCCIO DELLA PENNA PRERIEMPITA (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Il contenitore di questo medicinale contiene lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il Foglio Illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
45 mg/0,5 mL
1 penna preriempita
Penna preriempita monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

APRIRE QUI
Non agitare.
Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Data di eliminazione, se conservato a temperatura ambiente:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un unico periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/494/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

STELARA 45 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

INTERNO DELL'ASTUCCIO

Leggere per esteso le Istruzioni per l'uso prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO SULL'ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (45 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

STELARA 45 mg iniettabile
ustekinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

45 mg/0,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

TESTO SULL'ASTUCCIO DELLA PENNA PRERIEMPITA (90 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

STELARA 90 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
ustekinumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili. Il contenitore di questo medicinale contiene lattice. Per ulteriori informazioni, vedere il Foglio Illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in penna preriempita
90 mg/1 mL
1 penna preriempita
Penna preriempita monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

APRIRE QUI
Non agitare.
Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Data di eliminazione, se conservato a temperatura ambiente:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Può essere conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C) per un unico periodo fino a 30 giorni, ma non oltre la data di scadenza originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/494/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

STELARA 90 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI RESI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

INTERNO DELL'ASTUCCIO

Leggere per esteso le Istruzioni per l'uso prima dell'uso.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO SULL'ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA (90 mg)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

STELARA 90 mg iniettabile
ustekinumab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

90 mg/1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione
ustekinumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Stelara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara
3. Come sarà utilizzato Stelara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stelara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stelara e a cosa serve

Cos'è Stelara
Stelara contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.
Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

Stelara appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve Stelara
Stelara è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti;
- colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri farmaci. Se non risponde sufficientemente bene o é intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara

Non usi Stelara
- **Se è allergico a ustekinumab** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel successivo paragrafo 6)
- **Se è affetto da un'infezione attiva** che il medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare Stelara.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Stelara. Il medico controllerà il suo stato di salute prima del trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima del trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle Stelara. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi
Stelara può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume Stelara. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare Stelara contatti il medico
- **Se ha mai avuto una reazione allergica** a Stelara. Chieda al medico se non è sicuro.
- **Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro** – questo perché gli immunosoppressori come Stelara indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- **Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione)** – il rischio di cancro può essere più elevato.
- **Se ha o ha avuto una recente infezione o se ha delle aperture anomale sulla pelle (fistole)**.
- **Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata** entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- **Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica** – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con Stelara non è stato studiato. Tuttavia, è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un indebolimento del sistema immunitario.
- **Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie** – non è noto se Stelara può avere un effetto su di esse.
- **Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni** –può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con Stelara.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, incluso lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus
In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con Stelara sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti
Stelara non è raccomandato per il trattamento di bambini di età inferiore ai 18 anni con malattia di Crohn o colite ulcerosa perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e Stelara
Informi il medico o il farmacista:
- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando Stelara.
- se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con Stelara prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento
- È preferibile evitare l'uso di Stelara in gravidanza. Non sono noti gli effetti di Stelara sulle donne in gravidanza. Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di Stelara e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con Stelara.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico.
- Stelara può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.
- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con latte materno o se prevede di allattare chieda consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare Stelara. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Stelara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Stelara contiene sodio
Stelara contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, prima che Stelara venga somministrato, viene miscelato con una soluzione che contiene sodio. Parli con il suo medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come sarà utilizzato Stelara

Stelara è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della malattia di Crohn o della colite ulcerosa.

Stelara 130 mg concentrato per soluzione per infusione le sarà somministrato dal medico, attraverso una flebo nella vena del braccio (infusione endovenosa) per almeno un'ora. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto Stelara viene somministrato
Sarà il medico a decidere di quanto Stelara ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni

- Il medico calcolerà la dose di infusione endovenosa raccomandata per lei in base al suo peso corporeo.

Il suo peso corporeo	Dose
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Dopo la dose endovenosa iniziale assumerà la dose successiva di 90 mg Stelara con un'iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea) 8 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane.

Come viene somministrato Stelara
La prima dose di Stelara per il trattamento della malattia di Crohn o della colite ulcerosa è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'utilizzo di Stelara.

Se dimentica di usare Stelara
Se dimentica o manca l'appuntamento per la somministrazione della dose, contatti il medico per fissare un nuovo appuntamento.

Se interrompe il trattamento con Stelara
Non è pericoloso interrompere l'impiego di Stelara. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento urgente.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.
- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono Stelara (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
  - difficoltà a respirare o a deglutire
  - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
  - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

Reazioni correlate all'infusione – Se è in trattamento per la malattia di Crohn o colite ulcerosa, la prima dose di Stelara viene somministrata attraverso una flebo (infusione endovenosa). Alcuni pazienti hanno manifestato reazioni allergiche gravi durante l'infusione.

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare Stelara di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.
- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

Stelara può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (incluso quello della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando Stelara. Questi includono:
- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezione come infezioni del torace, infezioni della cute, herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere Stelara fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il suo medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)
- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale

- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)
- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)
- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetti indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stelara

- Stelara 130 mg concentrato per soluzione per infusione viene somministrato in ospedale o in clinica e i pazienti non hanno bisogno di maneggiarlo o conservarlo.
- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non agitare i flaconcini di Stelara. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale
- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Se il liquido presenta un colore alterato, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.
- Se il sigillo è rotto.

Stelara è monouso. La soluzione diluita per infusione inutilizzata che resta nel flaconcino e nella siringa deve essere eliminata in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Stelara
- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL.
- Gli eccipienti sono: EDTA sale disodico diidrato, L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, L-metionina, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione
Stelara è un concentrato per soluzione per infusione limpido, da incolore a giallo chiaro. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in flaconcino di vetro da 30 mL. Ogni flaconcino contiene 130 mg di ustekinumab in 26 mL di concentrato per soluzione per infusione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu

---

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Istruzioni per la diluizione.

STELARA concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito, preparato e infuso da un operatore sanitario con tecnica asettica.

1. Calcolare la dose e il numero di flaconcini di STELARA necessari in base al peso del paziente (vedi paragrafo 3, Tabella 1). Ogni flaconcino da 26 mL di STELARA contiene 130 mg di ustekinumab.
2. Estrarre ed eliminare un volume di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) dalla sacca di infusione da 250 mL pari al volume di STELARA da aggiungere (eliminare 26 mL di cloruro di sodio per ogni flaconcino di STELARA necessario, per 2 flaconcini eliminare 52 mL, per 3 flaconcini eliminare 78 mL, per 4 flaconcini eliminare 104 mL).
3. Prelevare 26 mL di STELARA da ogni flaconcino necessario e aggiungerlo alla sacca di infusione da 250 mL. Il volume finale nella sacca di infusione deve essere di 250 mL. Mescolare delicatamente.
4. Controllare visivamente la soluzione diluita prima dell'infusione. Non utilizzare se si osservano visibili particelle opache, scolorimento o particelle estranee.
5. Infondere la soluzione diluita per un periodo di almeno un'ora. Una volta diluita, l' infusione deve essere completata entro otto ore dalla diluizione nella sacca da infusione.
6. Utilizzare un solo set per infusione con filtro in linea sterile, non pirogenico, a basso legame con le proteine (dimensione dei pori 0,2 micrometri).
7. Ogni flaconcino è monouso e il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alla normativa locale vigente.

Conservazione
Se necessario, la soluzione per infusione diluita può essere conservata a temperatura ambiente. L'infusione deve essere completata entro 8 ore dalla diluizione nella sacca da infusione. Non congelare.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

STELARA 45 mg soluzione iniettabile
ustekinumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale. Se lei è il genitore o la persona che si prende cura di un bambino a cui deve essere somministrato Stelara, legga attentamente queste informazioni prima della somministrazione.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio
1. Cos'è Stelara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara
3. Come usare Stelara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stelara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stelara e a cosa serve

Cos'è Stelara
Stelara contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.
Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

Stelara appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve Stelara
Stelara è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:
- psoriasi a placche (negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni)
- artrite psoriasica (negli adulti)
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti
- colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti

Psoriasi a placche
La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa infiammazione della pelle e delle unghie. Stelara ridurrà l'infiammazione e altri segni della malattia.

Stelara è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono usare ciclosporina, metotrexato o la fototerapia, o nei quali questi trattamenti non funzionano.

Stelara è usato nei bambini e negli adolescenti a partire dai 6 anni con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono tollerare la fototerapia o altre terapie sistemiche o quando questi trattamenti non hanno funzionato.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata dalla psoriasi. Se ha una artrite psoriasica attiva lei sarà prima trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere in maniera adeguata a questi medicinali, potrà prendere Stelara per:
- ridurre i segni ed i sintomi della malattia
- migliorare la funzionalità fisica
- rallentare il danno alle articolazioni.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri farmaci. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara

Non usi Stelara
- **Se è allergico a ustekinumab** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel successivo paragrafo 6).
- **Se è affetto da un'infezione attiva** che il medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare Stelara.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Stelara. Il medico controllerà il suo stato di salute prima di ogni trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle Stelara. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi
Stelara può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume Stelara. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare Stelara contatti il medico:
- **Se ha mai avuto una reazione allergica** a Stelara. Chieda al medico se non è sicuro.
- **Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro** – questo perché gli immunosoppressori come Stelara indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- **Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione)** – il rischio di cancro può essere più elevato.
- **Se ha o ha avuto una recente infezione**.
- **Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata** entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- **Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica** – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con Stelara non è stato

studiato. Tuttavia è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un indebolimento del sistema immunitario.
- **Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie** – non è noto se Stelara può avere un effetto su di esse.
- **Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni** –può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con Stelara.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, inclusi lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus
In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con Stelara sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti
Stelara non è raccomandato per il trattamento di bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni, o per il trattamento di bambini di età inferiore ai 18 anni con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e Stelara
Informi il medico o il farmacista:
- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando Stelara.
- se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con Stelara prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento
- È preferibile evitare l'uso di Stelara in gravidanza. Non sono noti gli effetti di Stelara sulle donne in gravidanza. Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di Stelara e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con Stelara.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico.
- Stelara può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.
- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con latte materno o se prevede di allattare chieda consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare Stelara. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Stelara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare Stelara

Stelara è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui è indicato Stelara.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto Stelara viene somministrato
Sarà il medico a decidere di quanto Stelara ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni
Psoriasi e artrite psoriasica
- La dose iniziale raccomandata è 45 mg di Stelara. I pazienti con un peso maggiore di 100 chilogrammi (kg) possono iniziare con una dose di 90 mg invece di 45 mg.
- Dopo la dose iniziale assumerà la dose successiva 4 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane. Le dosi successive sono solitamente le stesse della dose iniziale.

Malattia di Crohn o colite ulcerosa
- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg / kg di Stelara le è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di Stelara dopo 8 settimane, poi ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di Stelara può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando si dovrà ricevere la dose successiva.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni
Psoriasi
- Il medico calcolerà la dose giusta, incluso la quantità (volume) di Stelara che deve essere iniettata per garantire la somministrazione della dose corretta. La dose corretta dipenderà dal peso corporeo del bambino al momento della somministrazione di ogni dose.
- Se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg, la dose raccomandata è di 0,75 mg di Stelara per kg di peso corporeo.
- Se il peso corporeo è compreso tra 60 kg e 100 kg, la dose raccomandata è di 45 mg di Stelara.
- Se il peso supera i 100 kg, la dose raccomandata è di 90 mg di Stelara.
- Dopo la dose iniziale, dovrà ricevere la dose successiva dopo 4 settimane, e successivamente ogni 12 settimane.

Come viene somministrato Stelara
Stelara è somministrato mediante un'iniezione sottocute ("per via sottocutanea"). All'inizio del trattamento, il personale medico o infermieristico può iniettarle Stelara.
- Tuttavia, lei e il medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi Stelara da solo.
- Per le istruzioni su come iniettare Stelara, vedere "Istruzioni per la somministrazione" alla fine di questo foglio illustrativo.

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

Se usa più Stelara di quanto deve
Se ha usato o ha ricevuto troppo Stelara, informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre la confezione esterna del medicinale con sé, anche se è vuota.

Se dimentica di usare Stelara
Se dimentica una dose, contatti il medico o il farmacista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Stelara
Non è pericoloso interrompere l'impiego di Stelara. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento urgente.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.
- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono Stelara (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
  - difficoltà a respirare o a deglutire
  - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
  - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare Stelara di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.
- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino a 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

Stelara può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (incluso quello della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando Stelara. Questi includono:
- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezioni come infezioni del torace, infezioni della cute, herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere Stelara fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il suo medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)
- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)
- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano

come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)
- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetti indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stelara

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non agitare i flaconcini di Stelara. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale
- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Se il liquido presenta un colore alterato, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.
- Se il sigillo è rotto.

Stelara è monouso. Il prodotto inutilizzato che resta nel flaconcino e nella siringa deve essere eliminato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Stelara
- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni flaconcino contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.
- Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione
Stelara è una soluzione per iniezione da limpida a leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla), da incolore a giallo chiaro. La soluzione può contenere qualche piccola particella traslucida o bianca di proteine. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in

flaconcino di vetro da 2 mL. Ogni flaconcino contiene una dose di ustekinumab 45 mg in 0,5 mL di soluzione per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per la somministrazione

All'inizio del trattamento, il medico la assisterà durante la prima iniezione. Tuttavia, lei ed il medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi da solo Stelara. Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

- Non mescolare Stelara con altri liquidi per iniezione.
- Non agitare i flaconcini di Stelara, poiché agitandoli energicamente è possibile danneggiare il medicinale. Non usare il medicinale, se è stato agitato energicamente.

1. Controllare il numero di flaconcini e preparare i materiali
Tirare fuori dal frigorifero il flaconcino o più flaconcini. Lasciare fuori dal frigorifero il flaconcino per circa mezz'ora. Questo consentirà al liquido di raggiungere una temperatura confortevole per l'iniezione (temperatura ambiente).

Controllare che:

- il numero dei flaconcini e la dose siano corretti
  - se la sua dose è di 45 mg o meno prenderà un flaconcino da 45 mg di Stelara
  - se la sua dose è di 90 mg prenderà due flaconcini da 45 mg di Stelara e sarà necessario che effettui due iniezioni. Scelga due differenti siti corporei per queste iniezioni (ad esempio, un'iniezione sulla coscia destra e l'altra iniezione sulla coscia sinistra), e proceda con le iniezioni una dopo l'altra. Utilizzi un nuovo ago e una nuova siringa per ciascuna iniezione
- il medicinale sia quello giusto
- il medicinale non sia scaduto
- il flaconcino non sia danneggiato ed il tappo rotto
- la soluzione nel flaconcino sia limpida o leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla) e incolore o giallo chiaro
- il liquido non presenti un colore alterato o opaco e che non contenga particelle estranee
- non sia congelato.

I bambini con un peso corporeo inferiore a 60 kg necessitano di una dose inferiore ai 45 mg. Bisogna essere certi della quantità appropriata (volume) da rimuovere dal flaconcino e del tipo di siringa necessaria per il dosaggio. Se non conosce la quantità di medicinale o il tipo di siringa da utilizzare, contatti il medico per ulteriori istruzioni.

Prendere tutto l'occorrente e riporlo su una superficie pulita. Dovranno esserci una siringa, ago, tamponi antisettici, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per materiale tagliente (vedere Figura 1).

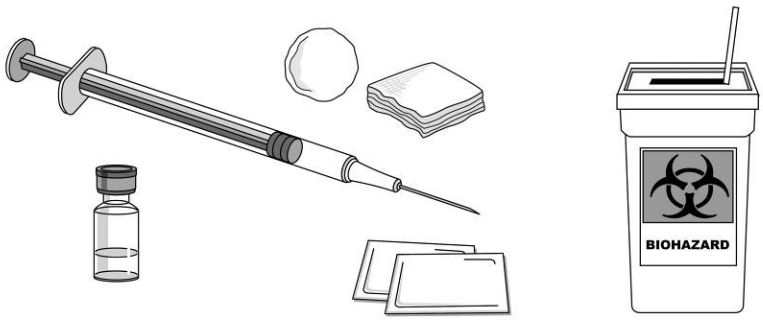
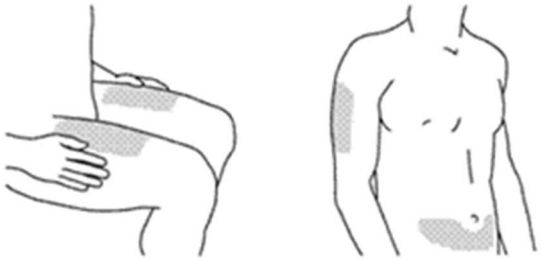


Figura 1

2. Scegliere il sito dell'iniezione e prepararlo
Scegliere un sito per l'iniezione (vedere Figura 2).

- Stelara viene somministrato mediante iniezione sotto la cute (per via sottocutanea).

- Un buon posto per l'iniezione è la parte alta della coscia o attorno alla pancia (addome) ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- Se possibile, non scegliere zone della cute con segni di psoriasi.
- Se qualcuno l'assiste durante l'iniezione, può scegliere anche la parte superiore delle braccia, come sito dell'iniezione.



*Le aree in grigio sono i siti raccomandati per l'iniezione.

Figura 2

Preparare il sito dell'iniezione
- Lavarsi le mani molto bene con sapone e acqua calda.
- Strofinare il sito di iniezione sulla cute con un tampone antisettico.
- Non toccare di nuovo questa zona prima di effettuare l'iniezione.

3. Preparare la dose:
- Togliere il cappuccio nella parte alta del flaconcino (vedere Figura 3).

Figura 3

- Non rimuovere il tappo.
- Pulire il tappo con un tampone antisettico.
- Riporre il flaconcino su una superficie piana.

- Prendere la siringa e rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago.
- Non toccare l'ago, né lasciare che l'ago tocchi qualcosa.
- Spingere l'ago attraverso il tappo di gomma.
- Capovolgere il flaconcino e la siringa.
- Tirare lo stantuffo della siringa per riempire la siringa con la quantità di liquido, come prescritto dal medico.
- È importante che l'ago sia sempre all'interno del liquido, in modo che non si formino bolle d'aria nella siringa (vedere Figura 4).

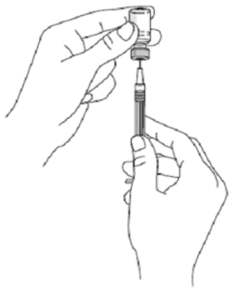


Figura 4

- Togliere l’ago dal flaconcino.
- Tenere la siringa con l’ago rivolto verso l’alto, per vedere se all’interno sono presenti eventuali bolle.
- In caso di bolle d’aria, picchiettare delicatamente la parte laterale della siringa fino a che le bolle d’aria non raggiungono la parte alta della siringa (vedere Figura 5).

Figura 5

- Premere quindi lo stantuffo fino a che non è stata eliminata tutta l’aria (ma non il liquido).
- Non appoggiare la siringa ed evitare che l’ago tocchi qualsiasi cosa.

4. Iniettare la dose
- Stringere delicatamente la porzione di cute pulita tenendola fra il pollice e l’indice. Non stringere troppo energicamente.
- Spingere l'ago nella cute pizzicata.
- Spingere lo stantuffo con il pollice fino a che non si finisce di iniettare tutto il liquido. Premere lentamente e costantemente, tenendo la cute delicatamente stretta.
- Quando lo stantuffo raggiunge la fine della siringa, estrarre l’ago e rilasciare la cute.

5. Dopo l’iniezione
- Premere un tampone antisettico sul sito dell’iniezione per qualche secondo dopo l’iniezione.
- Ci può essere una piccola quantità di sangue o liquido nel sito di iniezione. È normale.
- È possibile premere un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione e tenerlo per 10 secondi.
- Non strofinare la pelle nel sito di iniezione: è possibile coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto, se necessario.

6. Smaltimento
- Le siringhe e gli aghi usati devono essere posti in un contenitore resistente alle forature, come un contenitore per materiale tagliente. Per la sua salute e sicurezza e per la sicurezza di altri, non riutilizzi mai aghi o siringhe. Smaltisca il contenitore per materiale tagliente in accordo alla normativa locale.
- I flaconcini vuoti, i tamponi antisettici e gli altri dispositivi possono essere smaltiti nei rifiuti.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
ustekinumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale. Se lei è il genitore o la persona che si prende cura di un bambino a cui deve essere somministrato Stelara, legga attentamente queste informazioni prima della somministrazione.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Stelara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara
3. Come usare Stelara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stelara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stelara e a cosa serve

Cos'è Stelara
Stelara contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.
Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

Stelara appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve Stelara
Stelara è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:
- psoriasi a placche (negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni)
- artrite psoriasica (negli adulti)
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti
- colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti

Psoriasi a placche
La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa infiammazione della pelle e delle unghie. Stelara ridurrà l'infiammazione e altri segni della malattia.

Stelara è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono usare ciclosporina, metotrexato o la fototerapia, o nei quali questi trattamenti non funzionano.

Stelara è usato nei bambini e negli adolescenti a partire dai 6 anni con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono tollerare la fototerapia o altre terapie sistemiche o quando questi trattamenti non hanno funzionato.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata dalla psoriasi. Se ha una artrite psoriasica attiva lei sarà prima trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere in maniera adeguata a questi medicinali, potrà prendere Stelara per:
- ridurre i segni ed i sintomi della malattia.
- migliorare la funzionalità fisica.
- rallentare il danno alle articolazioni.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn sarà trattato prima con altri farmaci. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara

Non usi Stelara
- **Se è allergico a ustekinumab** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel successivo paragrafo 6).
- **Se è affetto da un'infezione attiva** che il medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare Stelara.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Stelara. Il medico controllerà il suo stato di salute prima di ogni trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle Stelara. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi
Stelara può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume Stelara. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare Stelara contatti il medico
- **Se ha mai avuto una reazione allergica** a Stelara. Chieda al medico se non è sicuro.
- **Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro** – questo perché gli immunosoppressori come Stelara indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- **Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione)** – il rischio di cancro può essere più elevato.
- **Se ha o ha avuto una recente infezione**.
- **Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata** entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- **Se ha mai avuto una reazione allergica al lattice o all'iniezione di Stelara** – il contenitore di questo prodotto medicinale contiene lattice, il quale può causare gravi reazioni allergiche in persone che sono sensibili al lattice. Vedere "Attenzione agli effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4 per i segni di una reazione allergica.

- **Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica** – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con Stelara non è stato studiato. Tuttavia è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un indebolimento del sistema immunitario.
- **Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie** – non è noto se Stelara può avere un effetto su di esse.
- **Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni** – può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con Stelara.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, incluso lupus cutaneo o sindrome simile a lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus
In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con Stelara sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti
Stelara non è raccomandato per il trattamento di bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni, o per il trattamento di bambini di età inferiore ai 18 anni con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e Stelara
Informi il medico o il farmacista:
- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando Stelara.
- se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con Stelara prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento
- È preferibile evitare l'uso di Stelara in gravidanza. Non sono noti gli effetti di Stelara sulle donne in gravidanza. Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di Stelara e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con Stelara. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico.
- Stelara può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.

- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con latte materno o se prevede di allattare chieda consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare Stelara. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Stelara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare Stelara

Stelara è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui è indicato Stelara.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto Stelara viene somministrato
Sarà il medico a decidere di quanto Stelara ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni
Psoriasi e artrite psoriasica
- La dose iniziale raccomandata è 45 mg di Stelara. I pazienti con un peso maggiore di 100 chilogrammi (kg) possono iniziare con una dose di 90 mg invece di 45 mg.
- Dopo la dose iniziale assumerà la dose successiva 4 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane. Le dosi successive sono solitamente le stesse della dose iniziale.

Malattia di Crohn o colite ulcerosa
- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg/kg di Stelara le è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di Stelara dopo 8 settimane, poi ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di Stelara può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando si dovrà ricevere la dose successiva.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni
Psoriasi
- Il medico calcolerà la dose giusta, incluso la quantità (volume) di Stelara che deve essere iniettata per garantire la somministrazione della dose corretta. La dose corretta dipenderà dal peso corporeo del bambino al momento della somministrazione di ogni dose.
- È disponibile un flaconcino da 45 mg qualora necessitasse di una dose inferiore ai 45 mg.
- Se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg, la dose raccomandata è di 0,75 mg di Stelara per kg di peso corporeo.
- Se il peso corporeo è compreso tra 60 kg e 100 kg, la dose raccomandata è di 45 mg di Stelara.
- Se il peso supera i 100 kg, la dose raccomandata è di 90 mg di Stelara.
- Dopo la dose iniziale, dovrà ricevere la dose successiva dopo 4 settimane, e successivamente ogni 12 settimane.

Come viene somministrato Stelara
Stelara è somministrato mediante un'iniezione sottocute ("per via sottocutanea").
All'inizio del trattamento, il personale medico o infermieristico può iniettarle Stelara.
- Tuttavia, lei e il medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi Stelara da solo.
- Per le istruzioni su come iniettare Stelara, vedere "Istruzioni per la somministrazione" alla fine di questo foglio illustrativo.

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

Se usa più Stelara di quanto deve
Se ha usato o ha ricevuto troppo Stelara, informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre la confezione esterna del medicinale con sé, anche se è vuota.

Se dimentica di usare Stelara
Se dimentica una dose, contatti il medico o il farmacista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Stelara
Non è pericoloso interrompere l'impiego di Stelara. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.
- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono Stelara (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
  - difficoltà a respirare o a deglutire
  - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
  - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare Stelara di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.
- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino ad 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

Stelara può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (inclusi quelli della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab

sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando Stelara. Questi includono:
- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezioni come infezioni del torace, infezioni della cute, herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere Stelara fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il suo medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)
- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)
- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)
- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetti indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stelara

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, le singole siringhe preriempite di Stelara possono anche essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno al fine di proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la siringa preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data in cui va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.
- Non agitare le siringhe preriempite di Stelara. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale
- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo EXP o Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Se il liquido presenta un colore alterato, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.

Stelara è monouso. Il prodotto inutilizzato che resta nella siringa deve essere eliminato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Stelara
- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni siringa preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.
- Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione
Stelara è una soluzione per iniezione da limpida a leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla), da incolore a giallo chiaro. La soluzione può contenere qualche piccola particella traslucida o bianca di proteine. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in siringa preriempita di vetro da 1 mL. Ogni siringa preriempita contiene una dose di ustekinumab 45 mg in 0,5 mL di soluzione per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per la somministrazione

All'inizio del trattamento, il medico la assisterà durante la prima iniezione. Tuttavia, lei ed il medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi da solo Stelara. Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

- Non mescolare Stelara con altri liquidi per iniezione.
- Non agitare le siringhe preriempite di Stelara, poiché agitandole energicamente è possibile danneggiare il medicinale. Non usare il medicinale, se è stato agitato energicamente.

La Figura 1 mostra l'aspetto della siringa preriempita

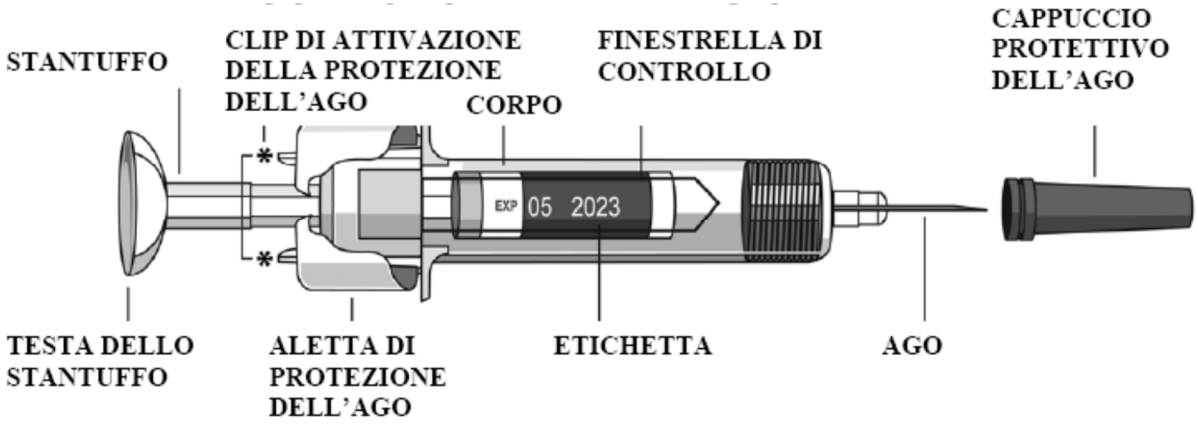


Figura 1

1. Controllare il numero di siringhe preriempite e preparare i materiali
Prepararsi per l'utilizzo delle siringhe preriempite.

- Tirare fuori dal frigorifero la siringa preriempita o più siringhe preriempite. Lasciare la siringa preriempita fuori dall'astuccio per circa mezz'ora. Questo consentirà al liquido di raggiungere una temperatura confortevole per l'iniezione (temperatura ambiente). Non rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago mentre si aspetta di raggiungere una temperatura ambiente.
- Tenere la siringa preriempita per il corpo della stessa con l'ago coperto verso l'alto.
- Non tenere per la testa dello stantuffo, lo stantuffo, l'aletta di protezione dell'ago o il cappuccio protettivo dell'ago.
- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun caso.
- Non rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita fino a quando non è necessario.
- Non toccare la clip di attivazione della protezione (come indicato dall'asterisco * in Figura 1) per prevenire la prematura copertura dell'ago con l'aletta di protezione dell'ago.

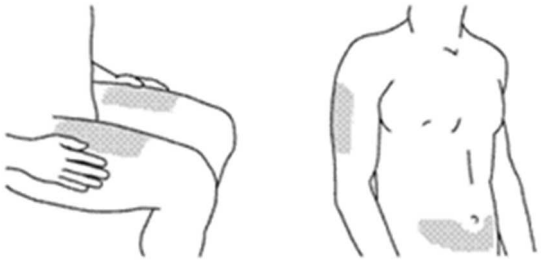
Controllare la siringa preriempita per assicurarsi che:

- il numero delle siringhe preriempite e la dose siano corretti
  - se la sua dose è di 45 mg prenderà una siringa preriempita da 45 mg di Stelara
  - se la sua dose è di 90 mg prenderà due siringhe preriempite da 45 mg di Stelara e sarà necessario che effettui due iniezioni. Scelga due differenti siti corporei per queste iniezioni (ad esempio, un'iniezione sulla coscia destra e l'altra iniezione sulla coscia sinistra), e proceda con le iniezioni una dopo l'altra
- il medicinale sia quello giusto
- il medicinale non sia scaduto
- la siringa preriempita non sia danneggiata
- la soluzione nella siringa preriempita sia limpida o leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla) e da incolore a giallo chiaro
- il liquido nella siringa preriempita non presenti un colore alterato o opaco e che non contenga particelle estranee
- la soluzione nella siringa preriempita non sia congelata

Prendere tutto l'occorrente e riporlo su una superficie pulita. Dovranno esserci tamponi antisettici, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per materiale tagliente.

2. Scegliere il sito dell'iniezione e prepararlo
Scegliere un sito per l'iniezione (vedere Figura 2).

- Stelara viene somministrato mediante iniezione sotto la cute (per via sottocutanea).
- Un buon posto per l'iniezione è la parte alta della coscia o attorno alla pancia (addome) ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- Se possibile, non scegliere zone della cute con segni di psoriasi.
- Se qualcuno l'assiste durante l'iniezione, può scegliere anche la parte superiore delle braccia, come sito dell'iniezione.



*Le aree in grigio sono i siti raccomandati per l'iniezione.

Figura 2

Preparare il sito dell'iniezione

- Lavarsi le mani molto bene con sapone e acqua calda.
- Strofinare il sito di iniezione sulla cute con un tampone antisettico.
- Non toccare di nuovo questa zona prima di effettuare l'iniezione.

3. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago (vedere Figura 3)

- Il cappuccio protettivo dell'ago **non** deve essere rimosso finché non si è pronti per iniettare la dose.
- Prendere la siringa preriempita, tenere la siringa per il corpo della stessa con una mano.
- Togliere il cappuccio protettivo dell'ago ed eliminarlo. Non toccare lo stantuffo mentre si esegue questa operazione.

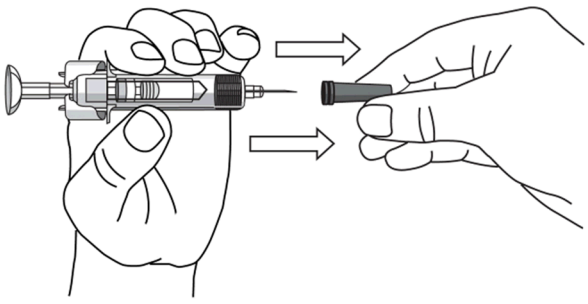


Figura 3

- Se dovesse notare una bolla d'aria nella siringa preriempita o una goccia di liquido sulla punta dell'ago, questo è normale. Non devono essere rimossi.
- Non toccare l'ago ed evitare che l'ago tocchi qualsiasi superficie
- Non usare la siringa preriempita se viene estratta senza il cappuccio protettivo dell'ago al suo posto. Se dovesse succedere, si rivolga al medico o al farmacista.
- Iniettare immediatamente il contenuto dopo aver tolto il cappuccio protettivo dell'ago.

4. Iniettare la dose

- Tenere la siringa preriempita con una mano tra il dito medio e l'indice e mettere il pollice sopra la testa dello stantuffo e usare l'altra mano per stringere delicatamente la porzione di cute pulita tenendola fra il pollice e l'indice. Non stringere troppo energicamente.
- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun modo.
- Con un unico e rapido movimento, inserire l'ago nella cute fino a quando ciò sia possibile (vedere Figura 4).

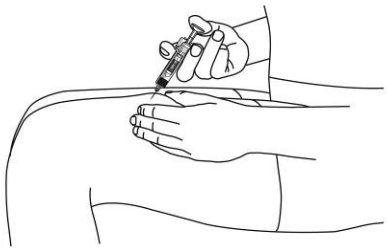


Figura 4

- Iniettare tutto il liquido spingendo lo stantuffo fino a quando la testa dello stantuffo sia completamente tra le alette di protezione dell'ago (vedere Figura 5).

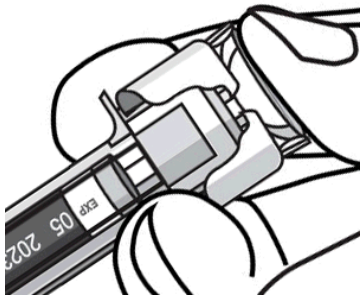


Figura 5

- Spingere lo stantuffo fino a quando ha raggiunto la fine della sua corsa e continuare a tenere premuta la testa dello stantuffo mentre si estrae l'ago e si rilascia delicatamente la cute (vedere Figura 6).

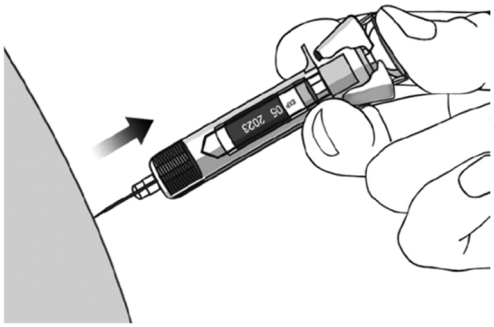


Figura 6

- Togliere lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo in modo da permettere che la siringa vuota risalga verso l'alto e l'ago sia completamente coperto dalle alette di protezione, come mostrato in Figura 7.

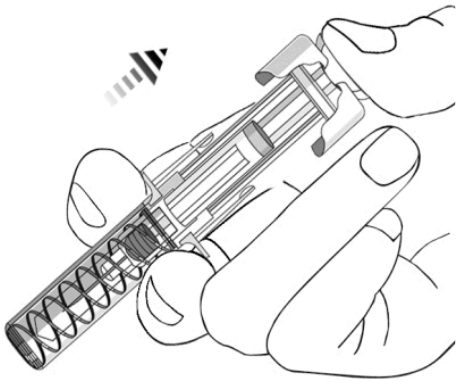


Figura 7

5. Dopo l'iniezione

- Premere un tampone antisettico sul sito dell'iniezione per qualche secondo dopo l'iniezione.
- Ci può essere una piccola quantità di sangue o liquido nel sito di iniezione. È normale.
- È possibile premere un batufolo di cotone o una garza sul sito di iniezione e tenerlo per 10 secondi.
- Non strofinare la pelle nel sito di iniezione: è possibile coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto, se necessario.

6. Smaltimento

- Le siringhe usate devono essere poste in un contenitore resistente alle forature, come un contenitore per materiale tagliente (vedere figura 8). Per la sua salute e sicurezza e per la sicurezza di altri, non riutilizzi mai la siringa. Smaltisca il contenitore per materiale tagliente in accordo alla normativa locale.
- I tamponi antisettici e gli altri dispositivi possono essere smaltiti nei rifiuti.

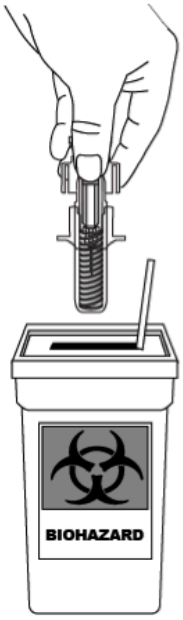


Figura 8

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

STELARA 90 mg soluzione per iniezione in siringa preriempita
ustekinumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale. Se lei è il genitore o la persona che si prende cura di un bambino a cui deve essere somministrato Stelara, legga attentamente queste informazioni prima della somministrazione.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Stelara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara
3. Come usare Stelara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stelara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stelara e a cosa serve

Cos'è Stelara
Stelara contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.
Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

Stelara appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve Stelara
Stelara è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:
- psoriasi a placche (negli adulti e nei bambini a partire dai 6 anni)
- artrite psoriasica (negli adulti)
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti
- colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti

Psoriasi a placche
La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa infiammazione della pelle e delle unghie. Stelara ridurrà l'infiammazione e altri segni della malattia.

Stelara è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono usare ciclosporina, metotrexato o la fototerapia, o nei quali questi trattamenti non funzionano.

Stelara è usato nei bambini e negli adolescenti a partire dai 6 anni con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono tollerare la fototerapia o altre terapie sistemiche o quando questi trattamenti non hanno funzionato.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata dalla psoriasi. Se ha una artrite psoriasica attiva lei sarà prima trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere in maniera adeguata a questi medicinali, potrà prendere Stelara per:
- ridurre i segni ed i sintomi della malattia
- migliorare la funzionalità fisica
- rallentare il danno alle articolazioni

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn sarà trattato prima con altri farmaci. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara

Non usi Stelara
- **Se è allergico a ustekinumab** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel successivo paragrafo 6).
- **Se è affetto da un'infezione attiva** che il suo medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare Stelara.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Stelara. Il medico controllerà il suo stato di salute prima di ogni trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle Stelara. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi
Stelara può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume Stelara. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare Stelara contatti il medico
- **Se ha mai avuto una reazione allergica** a Stelara. Chieda al medico se non è sicuro.
- **Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro** – questo perché gli immunosoppressori come Stelara indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- **Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione)** – il rischio di cancro può essere più elevato.
- **Se ha o ha avuto una recente infezione**.
- **Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata** entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- **Se ha mai avuto una reazione allergica al lattice o all'iniezione di Stelara** – il contenitore di questo prodotto medicinale contiene lattice, il quale può causare gravi reazioni allergiche in persone che sono sensibili al lattice. Vedere "Attenzione agli effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4 per i segni di una reazione allergica.

- **Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica** – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con Stelara non è stato studiato. Tuttavia è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un indebolimento del sistema immunitario.
- **Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie** – non è noto se Stelara può avere un effetto su di esse.
- **Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni** – può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con Stelara.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, incluso lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus
In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con Stelara sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti
Stelara non è raccomandato per il trattamento di bambini con psoriasi di età inferiore ai 6 anni, o per il trattamento di bambini di età inferiore ai 18 anni con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e Stelara
Informi il medico o il farmacista:
- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando Stelara.
- se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con Stelara prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento
- È preferibile evitare l'uso di Stelara in gravidanza. Non sono noti gli effetti di Stelara sulle donne in gravidanza. Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di Stelara e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con Stelara. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico.
- Stelara può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.

- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con latte materno o se prevede di allattare chieda consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare Stelara. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Stelara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare Stelara

Stelara è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui è indicato Stelara.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto Stelara viene somministrato
Sarà il medico a decidere di quanto Stelara ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni
Psoriasi e artrite psoriasica
- La dose iniziale raccomandata è 45 mg di Stelara. I pazienti con un peso maggiore di 100 chilogrammi (kg) possono iniziare con una dose di 90 mg invece di 45 mg.
- Dopo la dose iniziale assumerà la dose successiva 4 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane. Le dosi successive sono solitamente le stesse della dose iniziale.

Malattia di Crohn o colite ulcerosa
- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg/kg di Stelara le è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di Stelara dopo 8 settimane, poi ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di Stelara può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando si dovrà ricevere la dose successiva.

Bambini e adolescenti a partire dai 6 anni
Psoriasi
- Il medico calcolerà la dose giusta, incluso la quantità (volume) di Stelara che deve essere iniettata per garantire la somministrazione della dose corretta. La dose corretta dipenderà dal peso corporeo del bambino al momento della somministrazione di ogni dose.
- È disponibile un flaconcino da 45 mg qualora necessitasse di una dose inferiore ai 45 mg.
- Se il peso corporeo è inferiore ai 60 kg, la dose raccomandata è di 0,75 mg di Stelara per kg di peso corporeo.
- Se il peso corporeo è compreso tra 60 kg e 100 kg, la dose raccomandata è di 45 mg di Stelara.
- Se il peso supera i 100 kg, la dose raccomandata è di 90 mg di Stelara.
- Dopo la dose iniziale, dovrà ricevere la dose successiva dopo 4 settimane, e successivamente ogni 12 settimane.

Come viene somministrato Stelara
Stelara è somministrato mediante un'iniezione sottocute ("per via sottocutanea").
All'inizio del trattamento, il personale medico o infermieristico può iniettarle Stelara.
- Tuttavia, lei e il suo medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi Stelara da solo.
- Per le istruzioni su come iniettare Stelara, vedere "Istruzioni per la somministrazione" alla fine di questo foglio illustrativo.

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

Se usa più Stelara di quanto deve
Se ha usato o ha ricevuto troppo Stelara, informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre la confezione esterna del medicinale con sé, anche se è vuota.

Se dimentica di usare Stelara
Se dimentica una dose, contatti il medico o il farmacista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Stelara
Non è pericoloso interrompere l'impiego di Stelara. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.
- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono Stelara (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
  - difficoltà a respirare o a deglutire
  - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
  - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare Stelara di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.
- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino ad 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

Stelara può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (incluso quello della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab

sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando Stelara. Questi includono:
- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezioni come infezioni del torace, infezioni della cute, herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere Stelara fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il suo medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)
- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)
- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)
- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetti indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stelara

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, le singole siringhe preriempite di Stelara possono anche essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno al fine di proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la siringa preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.
- Non agitare le siringhe preriempite di Stelara. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale
- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo EXP o Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Se il liquido presenta un colore alterato, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.

Stelara è monouso. Il prodotto inutilizzato che resta nella siringa deve essere eliminato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Stelara
- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni siringa preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.
- Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione
Stelara è una soluzione per iniezione da limpida a leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla), da incolore a giallo chiaro. La soluzione può contenere qualche piccola particella traslucida o bianca di proteine. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in siringa preriempita di vetro da 1 mL. Ogni siringa preriempita contiene una dose di ustekinumab 90 mg in 1 mL di soluzione per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
el: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 43 68 600

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per la somministrazione

All'inizio del trattamento, il medico la assisterà durante la prima iniezione. Tuttavia, lei ed il medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi da solo Stelara. Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

- Non mescolare Stelara con altri liquidi per iniezione.
- Non agitare le siringhe preriempite di Stelara, poiché agitandole energicamente è possibile danneggiare il medicinale. Non usare il medicinale, se è stato agitato energicamente.

La Figura 1 mostra l'aspetto della siringa preriempita.

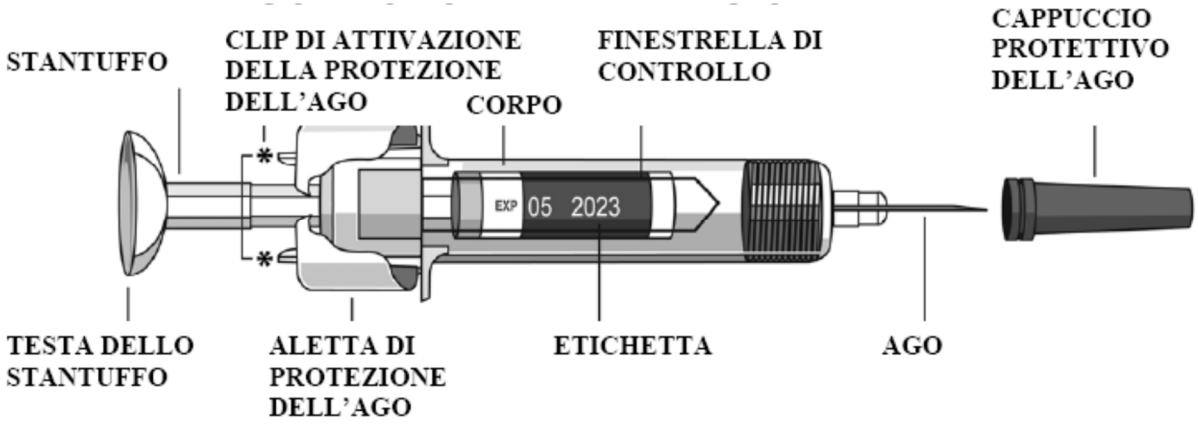


Figura 1

1. Controllare il numero di siringhe preriempite e preparare i materiali
Prepararsi per l'utilizzo delle siringhe preriempite.

- Tirare fuori dal frigorifero la siringa preriempita o più siringhe preriempite. Lasciare la siringa preriempita fuori dall'astuccio per circa mezz'ora. Questo consentirà al liquido di raggiungere una temperatura confortevole per l'iniezione (temperatura ambiente). Non rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago mentre si aspetta di raggiungere una temperatura ambiente.
- Tenere la siringa preriempita per il corpo della stessa con l'ago coperto verso l'alto.
- Non tenere per la testa dello stantuffo, lo stantuffo, l'aletta di protezione dell'ago o il cappuccio protettivo dell'ago.
- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun caso.
- Non rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita fino a quando non è necessario.
- Non toccare la clip di attivazione della protezione (come indicato dall'asterisco * in Figura 1) per prevenire la prematura copertura dell'ago con l'aletta di protezione dell'ago.

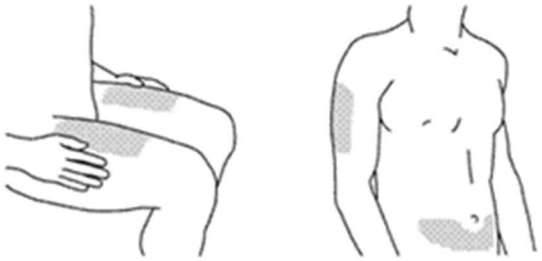
Controllare la siringa preriempita per assicurarsi che:

- il numero delle siringhe preriempite e la dose siano corretti
  - se la sua dose è di 90 mg prenderà una siringa preriempita da 90 mg di Stelara
- il medicinale sia quello giusto
- il medicinale non sia scaduto
- la siringa preriempita non sia danneggiata
- la soluzione nella siringa preriempita sia limpida o leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla) e da incolore a giallo chiaro
- il liquido nella siringa preriempita non presenti un colore alterato o opaco e che non contenga particelle estranee
- la soluzione nella siringa preriempita non sia congelata.

Prendere tutto l'occorrente e riporlo su una superficie pulita. Dovranno esserci tamponi antisettici, un batuffolo di cotone o garza e un contenitore per materiale tagliente.

2. Scegliere il sito dell'iniezione e prepararlo
Scegliere un sito per l'iniezione (vedere Figura 2).

- Stelara viene somministrato mediante iniezione sotto la cute (per via sottocutanea).
- Un buon posto per l'iniezione è la parte alta della coscia o attorno alla pancia (addome) ad almeno 5 cm di distanza dall'ombelico.
- Se possibile, non scegliere zone della cute con segni di psoriasi.
- Se qualcuno l'assiste durante l'iniezione, può scegliere anche la parte superiore delle braccia, come sito dell'iniezione.



*Le aree in grigio sono i siti raccomandati per l'iniezione.

Figura 2

Preparare il sito dell'iniezione.

- Lavarsi le mani molto bene con sapone e acqua calda.
- Strofinare il sito di iniezione sulla cute con un tampone antisettico.
- Non toccare di nuovo questa zona prima di effettuare l'iniezione.

3. Rimuovere il cappuccio protettivo dell'ago (vedere Figura 3)

- Il cappuccio protettivo dell'ago **non** deve essere rimosso finché non si è pronti per iniettare la dose.
- Prendere la siringa preriempita, tenere la siringa per il corpo della stessa con una mano.
- Togliere il cappuccio protettivo dell'ago ed eliminarlo. Non toccare lo stantuffo mentre si esegue questa operazione.

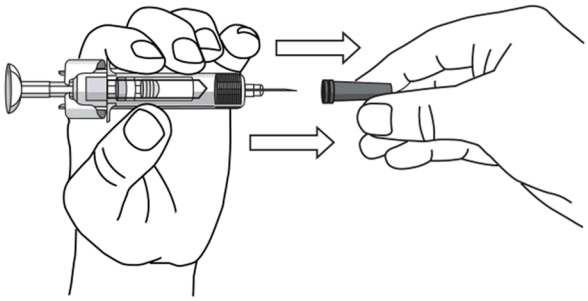


Figura 3

- Se dovesse notare una bolla d'aria nella siringa preriempita o una goccia di liquido sulla punta dell'ago, questo è normale. Non devono essere rimossi.
- Non toccare l'ago ed evitare che l'ago tocchi qualsiasi superficie.
- Non usare la siringa preriempita se viene estratta senza il cappuccio protettivo dell'ago al suo posto. Se dovesse succedere, si rivolga al medico o al farmacista.
- Iniettare immediatamente il contenuto dopo aver tolto il cappuccio protettivo dell'ago.

4. Iniettare la dose

- Tenere la siringa preriempita con una mano tra il dito medio e l'indice e mettere il pollice sopra la testa dello stantuffo e usare l'altra mano per stringere delicatamente la porzione di cute pulita tenendola fra il pollice e l'indice. Non stringere troppo energicamente.

- Non tirare indietro lo stantuffo in nessun modo.
- Con un unico e rapido movimento, inserire l’ago nella cute fino a quando ciò sia possibile (vedere Figura 4).

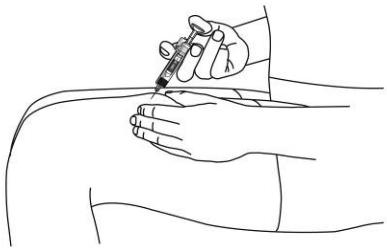


Figura 4

- Iniettare tutto il liquido spingendo lo stantuffo fino a quando la testa dello stantuffo sia completamente tra le alette di protezione dell’ago (vedere Figura 5).

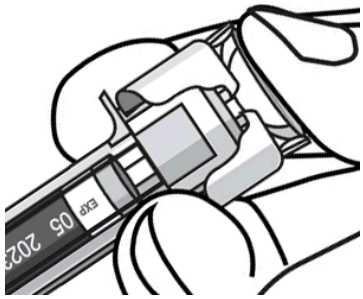


Figura 5

- Spingere lo stantuffo fino a quando ha raggiunto la fine della sua corsa e continuare a tenere premuta la testa dello stantuffo mentre si estrae l’ago e si rilascia delicatamente la cute (vedere Figura 6).

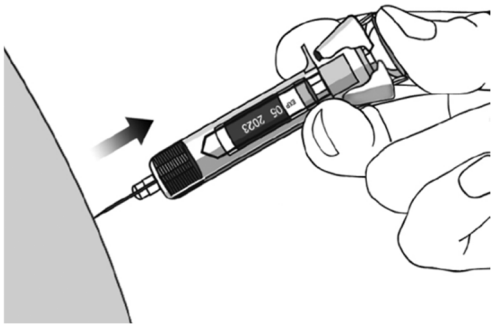


Figura 6

- Togliere lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo in modo da permettere che la siringa vuota risalga verso l’alto e l’ago sia completamente coperto dalle alette di protezione, come mostrato in Figura 7.

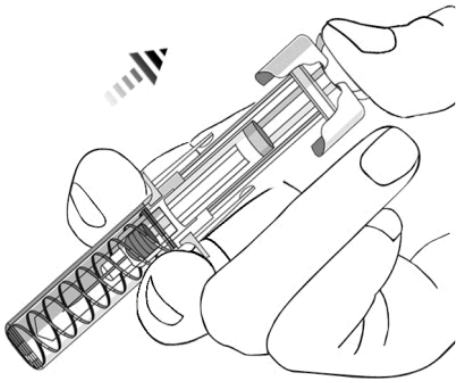


Figura 7

5. Dopo l’iniezione

- Premere un tampone antisettico sul sito dell’iniezione per qualche secondo dopo l’iniezione.
- Ci può essere una piccola quantità di sangue o liquido nel sito di iniezione. È normale.
- È possibile premere un batufolo di cotone o una garza sul sito di iniezione e tenerlo per 10 secondi.
- Non strofinare la pelle nel sito di iniezione: è possibile coprire il sito di iniezione con un piccolo cerotto, se necessario.

6. Smaltimento

- Le siringhe usate devono essere poste in un contenitore resistente alle forature, come un contenitore per materiale tagliente (vedere Figura 8). Per la sua salute e sicurezza e per la sicurezza di altri, non riutilizzi mai la siringa. Smaltisca il contenitore per materiale tagliente in accordo alla normativa locale.
- I tamponi antisettici e gli altri dispositivi possono essere smaltiti nei rifiuti.

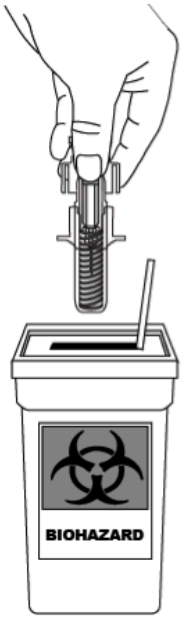


Figura 8

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

STELARA 45 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
ustekinumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Stelara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara
3. Come usare Stelara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stelara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stelara e a cosa serve

Cos'è Stelara
Stelara contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.
Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

Stelara appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve Stelara
Stelara somministrato mediante penna preriempita è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:
- psoriasi a placche (negli adulti)
- artrite psoriasica (negli adulti)
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti
- colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti

Psoriasi a placche
La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa infiammazione della pelle e delle unghie. Stelara ridurrà l'infiammazione e altri segni della malattia.

Stelara somministrato mediante penna preriempita è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono usare ciclosporina, metotrexato o la fototerapia, o nei quali questi trattamenti non funzionano.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata dalla psoriasi. Se ha una artrite psoriasica attiva lei sarà prima trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere in maniera adeguata a questi medicinali, potrà prendere Stelara per:

- ridurre i segni ed i sintomi della malattia.
- migliorare la funzionalità fisica.
- rallentare il danno alle articolazioni.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn sarà trattato prima con altri farmaci. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara

Non usi Stelara
- **Se è allergico a ustekinumab** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel successivo paragrafo 6).
- **Se è affetto da un'infezione attiva** che il medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare Stelara.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Stelara. Il medico controllerà il suo stato di salute prima di ogni trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle Stelara. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi
Stelara può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume Stelara. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare Stelara contatti il medico
- **Se ha mai avuto una reazione allergica** a Stelara. Chieda al medico se non è sicuro.
- **Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro** – questo perché gli immunosoppressori come Stelara indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- **Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione)** – il rischio di cancro può essere più elevato.
- **Se ha o ha avuto una recente infezione**.
- **Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata** entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- **Se ha mai avuto una reazione allergica al lattice o all'iniezione di Stelara** – il contenitore di questo prodotto medicinale contiene lattice, il quale può causare gravi reazioni allergiche in persone che sono sensibili al lattice. Vedere "Attenzione agli effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4 per i segni di una reazione allergica.
- **Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica** – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con Stelara non è stato

studiato. Tuttavia è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un indebolimento del sistema immunitario.
- **Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie** – non è noto se Stelara può avere un effetto su di esse.
- **Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni** – può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con Stelara.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, incluso lupus cutaneo o sindrome simile a lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus
In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con Stelara sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti
La penna preriempita di Stelara non è raccomandata per l'uso in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni con psoriasi, perché non è stata studiata in questa fascia di età. Per i bambini, a partire dai 6 anni di età (e gli adolescenti) con psoriasi si devono invece usare la siringa preriempita o il flaconcino.

Stelara non è raccomandato per il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e Stelara
Informi il medico o il farmacista:
- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando Stelara.
- se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con Stelara prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento
- È preferibile evitare l'uso di Stelara in gravidanza. Non sono noti gli effetti di Stelara sulle donne in gravidanza. Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di Stelara e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con Stelara.
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico.
- Stelara può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.

- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con latte materno o se prevede di allattare chieda consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se deve allattare o utilizzare Stelara. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Stelara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare Stelara

Stelara è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui è indicato Stelara.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto Stelara viene somministrato
Sarà il medico a decidere di quanto Stelara ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni
Psoriasi e artrite psoriasica
- La dose iniziale raccomandata è 45 mg di Stelara. I pazienti con un peso maggiore di 100 chilogrammi (kg) possono iniziare con una dose di 90 mg invece di 45 mg.
- Dopo la dose iniziale assumerà la dose successiva 4 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane. Le dosi successive sono solitamente le stesse della dose iniziale.

Malattia di Crohn o colite ulcerosa
- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg/kg di Stelara le è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di Stelara dopo 8 settimane, poi ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di Stelara può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando si dovrà ricevere la dose successiva.

Come viene somministrato Stelara
Stelara è somministrato mediante un'iniezione sottocute ("per via sottocutanea").
All'inizio del trattamento, il personale medico o infermieristico può iniettarle Stelara.
- Tuttavia, lei e il medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi Stelara da solo.
- Per le istruzioni su come iniettare Stelara, vedere "Istruzioni per la somministrazione" alla fine di questo foglio illustrativo.

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

Se usa più Stelara di quanto deve
Se ha usato o ha ricevuto troppo Stelara, informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre la confezione esterna del medicinale con sé, anche se è vuota.

Se dimentica di usare Stelara
Se dimentica una dose, contatti il medico o il farmacista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Stelara
Non è pericoloso interrompere l'impiego di Stelara. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.
- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono Stelara (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
  - difficoltà a respirare o a deglutire
  - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
  - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare Stelara di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.
- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino ad 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

Stelara può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (inclusi quelli della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando Stelara. Questi includono:
- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezioni come infezioni del torace o infezioni della cute o herpes zoster o infezioni

opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di interrompere Stelara fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre, informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il suo medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100)
- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000)
- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)
- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetti indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stelara

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, le singole penne preriempite di Stelara possono anche essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno al fine di proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la penna preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data in cui va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa o una penna preriempita è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa o la penna preriempita se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.
- Non agitare le penne preriempite di Stelara. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale
- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo EXP o Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Se il liquido presenta un colore alterato, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.

Stelara è monouso. Il prodotto inutilizzato che resta nella siringa o nella penna preriempita deve essere eliminato.
Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Stelara
- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni penna preriempita contiene 45 mg di ustekinumab in 0,5 mL.
- Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione
Stelara è una soluzione per iniezione da limpida a leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla), da incolore a giallo chiaro. La soluzione può contenere qualche piccola particella traslucida o bianca di proteine. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in penna preriempita di vetro da 1 mL. Ogni penna preriempita contiene una dose di ustekinumab 45 mg in 0,5 mL di soluzione per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse

Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

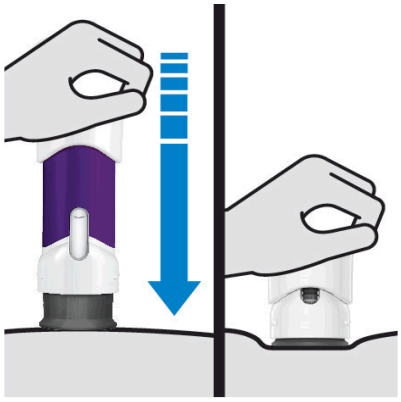
Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per l'uso
Stelara
(ustekinumab)
iniezione, per uso sottocutaneo
Penna preriempita



Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Stelara.

Importante
Stelara è disponibile in penna preriempita monodose, contenente una dose da 45 mg o una dose da 90 mg.

Per iniettare la dose completa durante l'iniezione, spingere l'impugnatura fino in fondo, fino a quando il cilindro viola non sia più visibile. NON SOLLEVARE LA PENNA PRERIEMPITA durante l'iniezione! In caso contrario, la penna preriempita si bloccherà e non sarà possibile iniettare la dose completa.

Se il medico decide che lei o una persona che l'assiste può essere in grado di eseguire le sue iniezioni di Stelara a casa, deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Stelara usando la penna preriempita. **Non tenti di iniettarsi da solo/a il medicinale fino a quando non è stato/a istruito/a dal Suo medico.**

Ogni penna preriempita può essere usata una sola volta. La getti via dopo l'uso (vedere punto 3) anche se vi è del farmaco residuo all'interno.

Non riutilizzi la penna preriempita.

Legga queste istruzioni per l'uso prima di usare la penna preriempita di Stelara e ogni volta che riceve una nuova penna preriempita. Possono esservi nuove informazioni. Questo foglio non deve sostituire colloqui con il medico circa la sua condizione medica o il suo trattamento.

Se non è in grado di somministrarsi l'iniezione:
- chieda al medico o all'infermiere di aiutarla, o
- chieda a qualcuno che è stato formato da un medico o da un infermiere di somministrarle le iniezioni.

Per ridurre il rischio di punture accidentali con l'ago, ogni penna preriempita dispone di una protezione dell'ago che copre automaticamente l'ago bloccandosi una volta che l'iniezione è stata somministrata e la penna sollevata. Non sollevi la penna preriempita durante l'iniezione fino al completamento dell'iniezione.

Il cappuccio protettivo dell'ago all'interno del cappuccio inferiore della penna preriempita contiene lattice. **Non manipolare il cappuccio protettivo dell'ago in caso di allergia al lattice.**
Inoltre, la preghiamo di leggere attentamente il Foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di

discutere delle eventuali domande che lei potrebbe avere con il medico o l'infermiere.

Informazioni per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2° C – 8° C. Se necessario, conservare a temperatura ambiente nell'imballaggio esterno fino a un massimo di 30° C per un massimo di 30 giorni. **Non riporre in frigorifero** una volta conservato a temperatura ambiente.

Non congelare la penna preriempita.

Tenere la penna preriempita e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

Non agitare la penna preriempita. Il medicinale Stelara può danneggiarsi se agitato. Non usare la penna preriempita qualora sia stata agitata. Procurarsi una nuova penna preriempita.

Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce e dal danno fisico.

Serve aiuto?

Chiami il medico per parlare di eventuali domande che potrebbe avere. Per ulteriore assistenza o per condividere la sua opinione, faccia riferimento al Foglio illustrativo per i recapiti del rappresentante locale.

Parti della penna preriempita per inezione

Prima dell'uso **Dopo l'uso**

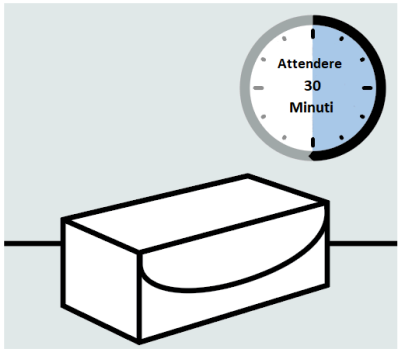
Raccogliere i seguenti materiali.
Forniti nella confezione:

- **Penna preriempita per iniezione**

Non forniti nella confezione di cartone:

- **Tamponi imbevuti di alcol**
- **Batuffoli di cotone o garze**
- **Cerotti adesivi**
- **Contenitore per oggetti taglienti** (vedere punto 3)

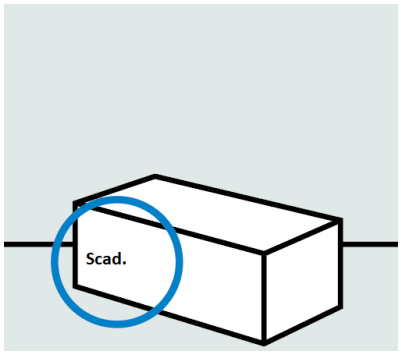
1. Preparazione all'iniezione di Stelara



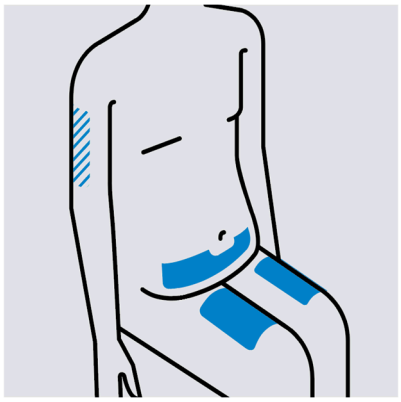
Prepari la/e confezione/i di cartone
In caso di conservazione in frigorifero, rimuova dal frigorifero la/e confezione/i con la penna preriempita e posizionarla/e su una superficie piana.
Lasciare a **temperatura ambiente per almeno 30 minuti** prima dell'uso.
Non scaldare in nessun altro modo.

Se la sua dose è 45 mg, riceverà una penna preriempita da 45 mg.
Se la sua dose è 90 mg, riceverà una penna preriempita da 90 mg o due penne preriempite da 45 mg.
Se riceve due penne preriempite da 45 mg, segua i punti da 1 a 3 per entrambe le iniezioni.

Scelga un sito di iniezione diverso per la seconda iniezione.



Verifichi la data di scadenza ('Scad.") e i sigilli sulla/e confezione/i di cartone
Non usi la penna preriempita se i sigilli sulla confezione sono rotti o la data di scadenza è stata superata.
Non usi la penna preriempita se è stata conservata a temperatura ambiente per un periodo superiore a 30 giorni o a una temperatura superiore a 30° C. Contatti il medico o il farmacista per una nuova penna preriempita.

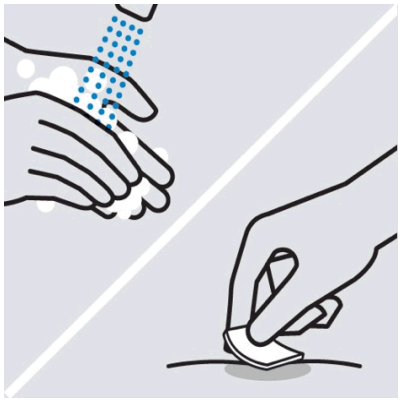


Scelga il sito di iniezione
Scelga una delle seguenti aree per l'iniezione:
- parte anteriore delle cosce
- parte bassa della pancia (addome inferiore), fatta eccezione per un'area con raggio di 5 cm intorno all'ombelico.

Se qualcun altro le somministra l'iniezione, può usare anche:
- parte posteriore delle braccia

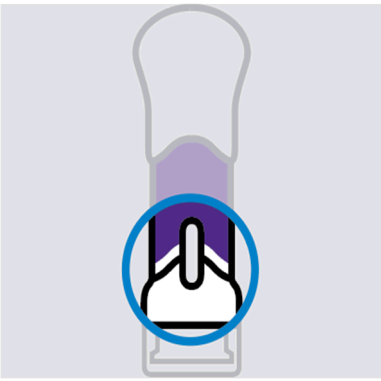
Non inietti la soluzione in aree della pelle dolenti, con lividi, arrossate o indurite.

Utilizzi un sito di iniezione diverso per ogni iniezione.



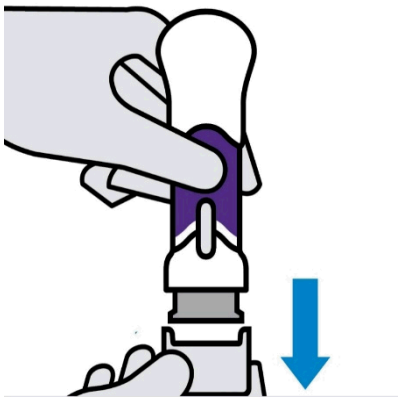
Lavi le mani
Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulisca il sito di iniezione
Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e faccia asciugare.
Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.

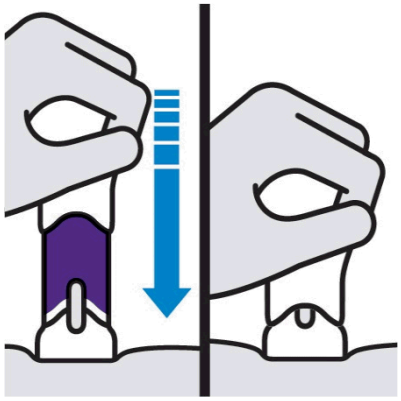


Ispezioni il liquido nella finestra
Scelga una superficie di lavoro piatta, pulita e ben illuminata.
Rimuova la penna preriempita dalla confezione e la controlli per eventuali danni.
Controlli il liquido nella finestra di osservazione.Deve essere **da trasparente a leggermente opalescente** e **da incolore a giallo chiaro,** e può contenere **particelle bianche o trasparenti di piccole dimensioni** e **una o più bolle d'aria.** Ciò è normale.
Non esegua l'iniezione se il liquido è ghiacciato, opaco o ha cambiato colore o presenta particelle di grandi dimensioni. Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita.

2. Iniezione di Stelara



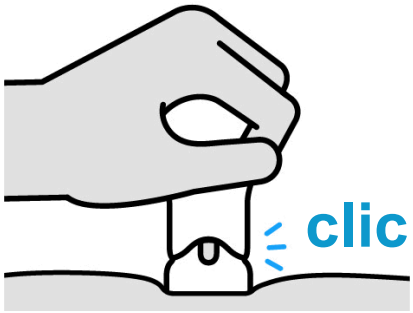
Rimuova il cappuccio inferiore
Una volta rimosso il cappuccio, **non tocchi la protezione dell'ago.** È normale vedere qualche goccia di liquido.
Inietti Stelara entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.
Non rimetta in posizione il cappuccio. Ciò potrebbe danneggiare l'ago.
Non usi una penna preriempita se è caduta dopo la rimozione del cappuccio. Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita.



Posizioni la penna verticalmente sulla pelle. Spinga fino in fondo l'impugnatura fino alla completa scomparsa del cilindro viola.

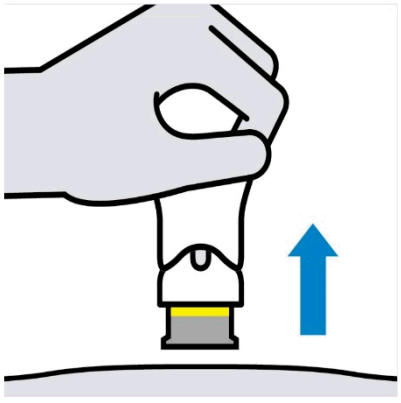
NON SOLLEVI LA PENNA PRERIEMPITA durante l'iniezione!
Così facendo, la protezione dell'ago si blocca, presentando una striscia gialla, e non sarà possibile sommministare la dose completa.

Si potrebbe udire un clic quando inizia l'iniezione. Continui a premere.
Se si sente resistenza, continui a premere. Ciò è normale.
Il medicinale viene iniettato mentre preme verso il basso. : Esegua l'iniezione ad una velocità per lei confortevole.



Conferma di aver completato l'iniezione
L'iniezione è completata quando:

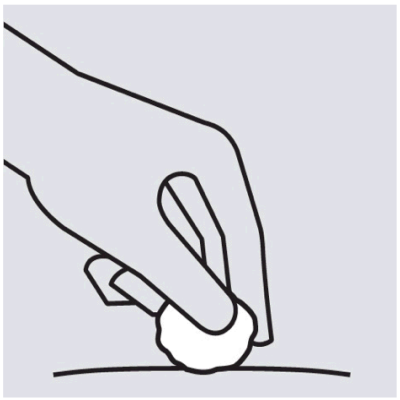
- **Il cilindro viola non è visibile.**
- Non è possibile premere ulteriormente l'impugnatura.
- Potrebbe sentirsi un clic.



Sollevi la penna verso l'alto
La striscia gialla indica che la protezione dell'ago è bloccata in posizione.

3. Dopo l'iniezione

Smaltimento della penna preriempita
Metta la penna preriempita usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.
Non smaltisca (getti) le penne preriempite utilizzate nei rifiuti domestici.
Non ricicli il contenitore usato per lo smaltimento di rifiuti taglienti.



Controllo del sito di iniezione
Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido nel sito di iniezione. Ciò è normale. Prema un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione fino al termine di eventuali sanguinamenti.
Non strofini il sito di iniezione.
Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.

Se riceve due penne preriempite da 45 mg l'una per una dose da 90 mg, ripeta i passaggi da 1 a 3 con la seconda penna preriempita. **Scelga un sito di iniezione diverso per la seconda iniezione.**

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

STELARA 90 mg soluzione per iniezione in penna preriempita
ustekinumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

Questo foglio è stato scritto per le persone che prendono questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Stelara e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara
3. Come usare Stelara
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Stelara
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Stelara e a cosa serve

Cos'è Stelara
Stelara contiene il principio attivo "ustekinumab", un anticorpo monoclonale.
Gli anticorpi monoclonali sono proteine che riconoscono e legano determinate proteine specifiche presenti nell'organismo.

Stelara appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati "immunosoppressori". Questi medicinali riducono in parte l'attività del sistema immunitario.

A cosa serve Stelara
Stelara somministrato mediante penna preriempita è usato per trattare le seguenti malattie infiammatorie:
- psoriasi a placche (negli adulti)
- artrite psoriasica (negli adulti)
- malattia di Crohn da moderata a grave negli adulti
- colite ulcerosa da moderata a grave negli adulti

Psoriasi a placche
La psoriasi a placche è una condizione della pelle che causa infiammazione della pelle e delle unghie. Stelara ridurrà l'infiammazione e altri segni della malattia.

Stelara somministrato mediante penna preriempita è usato negli adulti con psoriasi a placche da moderata a grave, che non possono usare ciclosporina, metotrexato o la fototerapia, o nei quali questi trattamenti non funzionano.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, di solito accompagnata dalla psoriasi. Se ha una artrite psoriasica attiva lei sarà prima trattato con altri medicinali. Se non dovesse rispondere in maniera adeguata a questi medicinali, potrà prendere Stelara per:

- ridurre i segni ed i sintomi della malattia
- migliorare la funzionalità fisica
- rallentare il danno alle articolazioni

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se ha la malattia di Crohn sarà trattato prima con altri farmaci. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se non risponde sufficientemente bene o è intollerante a questi medicinali, le potrà essere somministrato Stelara per ridurre i segni e i sintomi della sua malattia.

2. Cosa deve sapere prima di usare Stelara

Non usi Stelara
- **Se è allergico a ustekinumab** o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel successivo paragrafo 6).
- **Se è affetto da un'infezione attiva** che il suo medico ritiene importante.

Se non è sicuro che una delle condizioni sopra riportate si riferisca a lei, ne parli con il medico o il farmacista, prima di usare Stelara.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Stelara. Il medico controllerà il suo stato di salute prima di ogni trattamento. Si assicuri di informare il medico, prima di ogni trattamento, in merito alle malattie da cui è affetto. Inoltre, informi il medico anche se è stato a contatto di recente con persone che avrebbero potuto avere la tubercolosi. Il medico la visiterà ed effettuerà degli esami per la tubercolosi, prima di somministrarle Stelara. Se il medico ritiene che è a rischio tubercolosi è possibile che le somministri dei medicinali per curare la tubercolosi.

Attenzione agli effetti indesiderati gravi
Stelara può causare gravi effetti indesiderati, incluse reazioni allergiche ed infezioni. Deve prestare attenzione a determinati segni della malattia mentre assume Stelara. Vedere "Effetti indesiderati gravi" al paragrafo 4 per una lista completa di questi effetti indesiderati.

Prima di usare Stelara contatti il medico
- **Se ha mai avuto una reazione allergica** a Stelara. Chieda al medico se non è sicuro.
- **Se ha mai avuto un qualsiasi tipo di cancro** – questo perché gli immunosoppressori come Stelara indeboliscono in parte il sistema immunitario. Questo può aumentare il rischio di cancro.
- **Se è stato trattato per la psoriasi con altri medicinali biologici (un prodotto medicinale proveniente da una fonte biologica e solitamente somministrato mediante iniezione)** – il rischio di cancro può essere più elevato.
- **Se ha o ha avuto una recente infezione**.
- **Se ha mai avuto una qualsiasi lesione nuova o modificata** entro l'area della psoriasi o sulla pelle normale.
- **Se ha mai avuto una reazione allergica al lattice o all'iniezione di Stelara** – il contenitore di questo prodotto medicinale contiene lattice, il quale può causare gravi reazioni allergiche in persone che sono sensibili al lattice. Vedere "Attenzione agli effetti indesiderati gravi" nel paragrafo 4 per i segni di una reazione allergica.
- **Se sta assumendo un qualsiasi altro tipo di trattamento per la psoriasi e/o artrite psoriasica** – come un altro immunosoppressore o la fototerapia (quando il corpo è trattato con un tipo di luce ultravioletta (UV)). Anche questi trattamenti possono ridurre in parte l'attività del sistema immunitario. L'uso contemporaneo di queste terapie con Stelara non è stato

studiato. Tuttavia è possibile che possa aumentare la possibilità di patologie correlate ad un indebolimento del sistema immunitario.
- **Se sta usando o ha mai usato iniezioni per il trattamento delle allergie** – non è noto se Stelara può avere un effetto su di esse.
- **Se ha un'età uguale o maggiore ai 65 anni** – può avere una maggiore probabilità di contrarre infezioni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, ne parli con il medico o il farmacista prima di sottoporsi a un trattamento con Stelara.

Durante il trattamento con ustekinumab alcuni pazienti hanno manifestato reazioni simili al lupus, incluso lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (sindrome simil-lupoide). Consulti immediatamente il medico se manifesta un'eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa, talvolta con un margine più scuro, in aree della pelle esposte al sole o in presenza di dolore articolare.

Attacco cardiaco e ictus
In uno studio su pazienti affetti da psoriasi trattati con Stelara sono stati osservati attacco cardiaco e ictus. Il medico controllerà regolarmente i fattori di rischio per le malattie cardiache e l'ictus per assicurarsi che siano trattati in modo appropriato. Si rivolga immediatamente a un medico se sviluppa dolore toracico, debolezza o una sensazione anomala su un lato del corpo, flaccidità del volto, o anomalie del linguaggio o della vista.

Bambini e adolescenti
La penna preriempita di Stelara non è raccomandata per l'uso in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni con psoriasi, perché non è stata studiata in questa fascia di età. Per i bambini, a partire dai 6 anni di età (e gli adolescenti) con psoriasi si devono invece usare la siringa preriempita o il flaconcino.

Stelara non è raccomandato per il trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni con artrite psoriasica, malattia di Crohn o colite ulcerosa perché non è stato studiato in questa fascia di età.

Altri medicinali, vaccini e Stelara
Informi il medico o il farmacista:
- se sta assumendo, ha recentemente assunto oppure potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale
- se recentemente si è fatto vaccinare o sta per essere vaccinato. Alcuni tipi di vaccini (vaccini vivi) non devono essere somministrati mentre sta usando Stelara.
- se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, informi il pediatra del/la suo/a bambino/a del trattamento con Stelara prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino, inclusi vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi). Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra del/la suo/a bambino/a non raccomandi altrimenti.

Gravidanza e allattamento
- È preferibile evitare l'uso di Stelara in gravidanza. Non sono noti gli effetti di Stelara sulle donne in gravidanza. Se è in età fertile, è consigliabile evitare di iniziare una gravidanza; deve usare un adeguato metodo contraccettivo durante l'uso di Stelara e per almeno 15 settimane dopo la sospensione del trattamento con Stelara. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chieda consiglio al medico.
- Stelara può raggiungere il nascituro attraverso la placenta. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, il/la suo/a bambino/a potrebbe avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, è importante che ne informi il pediatra e gli altri operatori sanitari prima che il/la suo/a bambino/a riceva qualsiasi vaccino. Se ha ricevuto Stelara durante la gravidanza, i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per la prevenzione della tubercolosi) non sono raccomandati per il/la suo/a bambino/a nei primi sei mesi dopo la nascita, a meno che il pediatra non raccomandi altrimenti.
- Ustekinumab può essere escreto nel latte materno in quantità molto ridotte. Se sta allattando con latte materno o se prevede di allattare chieda consiglio al medico. Lei e il medico deciderete se

deve allattare o utilizzare Stelara. Non può fare entrambe le cose.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Stelara non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come usare Stelara

Stelara è destinato per l'uso sotto la guida e supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle condizioni per cui è indicato Stelara.

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi, consulti il medico. Discuta con il medico quando dovrà sottoporsi alle iniezioni e alle successive visite di controllo.

Quanto Stelara viene somministrato
Sarà il medico a decidere di quanto Stelara ha bisogno e per quanto tempo.

Adulti a partire dai 18 anni
Psoriasi e artrite psoriasica
- La dose iniziale raccomandata è 45 mg di Stelara. I pazienti con un peso maggiore di 100 chilogrammi (kg) possono iniziare con una dose di 90 mg invece di 45 mg.
- Dopo la dose iniziale assumerà la dose successiva 4 settimane dopo, e poi ogni 12 settimane. Le dosi successive sono solitamente le stesse della dose iniziale.

Malattia di Crohn o colite ulcerosa
- Durante il trattamento, la prima dose di circa 6 mg/kg di Stelara le è somministrata dal medico mediante una flebo in vena fatta nel suo braccio (infusione endovenosa). Dopo la dose iniziale, riceverà la dose successiva di 90 mg di Stelara dopo 8 settimane, poi ogni 12 settimane con un'iniezione sotto la pelle (via sottocutanea).
- In alcuni pazienti, dopo la prima iniezione sottocute, la dose di 90 mg di Stelara può essere somministrata ogni 8 settimane. Il medico deciderà quando si dovrà ricevere la dose successiva.

Come viene somministrato Stelara
Stelara è somministrato mediante un'iniezione sottocute ("per via sottocutanea").
All'inizio del trattamento, il personale medico o infermieristico può iniettarle Stelara.
- Tuttavia, lei e il suo medico potete decidere se può iniettarsi Stelara da solo. In questo caso, le verrà insegnato come iniettarsi Stelara da solo.
- Per le istruzioni su come iniettare Stelara, vedere "Istruzioni per la somministrazione" alla fine di questo foglio illustrativo.

Informi il medico nel caso in cui abbia eventuali domande sull'iniezione da praticare da solo.

Se usa più Stelara di quanto deve
Se ha usato o ha ricevuto troppo Stelara, informi immediatamente il medico o il farmacista. Porti sempre la confezione esterna del medicinale con sé, anche se è vuota.

Se dimentica di usare Stelara
Se dimentica una dose, contatti il medico o il farmacista. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Stelara
Non è pericoloso interrompere l'impiego di Stelara. Tuttavia, se interrompe il trattamento i sintomi possono ripresentarsi.

Nel caso in cui abbia ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, chieda al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi
Alcuni pazienti possono presentare gravi effetti indesiderati che possono necessitare di un trattamento.

Reazioni allergiche – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti il medico o richieda assistenza medica di urgenza se nota uno dei seguenti segni.
- Reazioni allergiche gravi ("anafilassi") sono rare in pazienti che assumono Stelara (interessano fino a 1 paziente su 1.000). I segni includono:
  - difficoltà a respirare o a deglutire
  - bassa pressione sanguigna, che può causare capogiri o sensazione di testa leggera
  - gonfiore della faccia, delle labbra, della bocca o della gola.
- I segni comuni di una reazione allergica includono eruzione cutanea ed orticaria (interessano fino a 1 paziente su 100).

In rari casi sono state riportate reazioni polmonari allergiche e infiammazione polmonare in pazienti che ricevono ustekinumab. Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi come tosse, mancanza di respiro e febbre.

Se presenta una reazione allergica grave, il medico può decidere che lei non deve usare Stelara di nuovo.

Infezioni – queste possono necessitare di un trattamento urgente, quindi contatti subito il medico se nota uno dei seguenti segni.
- Le infezioni del naso e della gola e il raffreddore comune sono comuni (interessano fino a 1 paziente su 10).
- Le infezioni del torace sono non comuni (possono interessare fino ad 1 paziente su 100)
- L'infiammazione del tessuto sottocutaneo ('cellulite') è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).
- Herpes zoster (un tipo di eruzione cutanea dolorosa con vesciche) è non comune (interessa fino a 1 paziente su 100).

Stelara può diminuire la capacità di combattere le infezioni. Alcune infezioni possono diventare gravi e possono includere infezioni provocate da virus, funghi, batteri (incluso quello della tubercolosi) o parassiti, comprese infezioni che si verificano principalmente nelle persone con sistema immunitario indebolito (infezioni opportunistiche). In pazienti trattati con ustekinumab sono state segnalate infezioni opportunistiche del cervello (encefalite, meningite), dei polmoni e degli occhi.

Deve prestare attenzione ai segni di infezione mentre sta usando Stelara. Questi includono:
- febbre, sintomi simil influenzali, sudorazione notturna, perdita di peso
- sensazione di stanchezza o di fiato corto, tosse persistente
- caldo, pelle arrossata e dolente, o una eruzione cutanea dolorosa e con vesciche
- bruciore quando urina
- diarrea
- disturbo visivo o perdita della vista
- cefalea, rigidità del collo, sensibilità alla luce, nausea o confusione

Informi immediatamente il medico se nota uno qualsiasi di questi segni di infezione. Questi possono essere segni di infezioni come infezioni del torace o infezioni della cute o herpes zoster o infezioni opportunistiche che possono avere complicanze gravi. Si rivolga al medico se ha un qualsiasi tipo di infezione che persiste o continua a ripresentarsi. Il medico può decidere di

interrompere Stelara fino a quando l'infezione non si risolve. Inoltre, informi il medico se ha eventuali tagli o ferite aperte che possono infettarsi.

Desquamazione cutanea – aumento del rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo possono essere sintomi di psoriasi eritrodermica o dermatite esfoliativa, le quali sono gravi condizioni della pelle. Se nota uno di questi segni deve informare immediatamente il suo medico.

Altri effetti indesiderati

Effetti indesiderati comuni (interessano fino a 1 paziente su 10)
- Diarrea
- Nausea
- Vomito
- Sensazione di stanchezza
- Sensazione di capogiro
- Mal di testa
- Prurito
- Dolore alla schiena, muscolare o articolare
- Mal di gola
- Arrossamento e dolore nel sito dell'iniezione
- Sinusite

Effetti indesiderati non comuni (interessano fino a 1 paziente su 100):
- Infezione dentali
- Infezione micotica vaginale
- Depressione
- Naso chiuso o che cola
- Sanguinamento, lividi, rigidità, gonfiore e prurito nel punto in cui viene eseguita l'iniezione
- Sentirsi debole
- Palpebra cadente e rilassamento muscolare ad un lato del viso ("paralisi facciale" o "paralisi di Bell"), che solitamente è temporanea
- Un cambiamento della psoriasi con rossore e nuove bolle cutanee piccole, gialle o bianche, talvolta accompagnate da febbre (psoriasi pustolosa)
- Desquamazione della pelle (esfoliazione della pelle)
- Acne

Effetti indesiderati rari (interessano fino a 1 paziente su 1.000):
- Rossore e desquamazione della cute su un'ampia superficie del corpo, che possono essere pruriginosi o dolorosi (dermatite esfoliativa). Sintomi simili alcune volte si sviluppano come una naturale evoluzione nella tipologia dei sintomi della psoriasi (psoriasi eritrodermica)
- Infiammazione dei piccoli vasi sanguigni, che può portare a un'eruzione cutanea con piccoli bozzi rossi o viola, febbre o dolore articolare (vasculite)

Effetti indesiderati molto rari (interessano fino a 1 paziente su 10.000)
- Formazione di vesciche cutanee con possibile arrossamento, prurito e dolore (pemfigoide bolloso).
- Lupus cutaneo o sindrome simile al lupus (eruzione cutanea rossa, in rilievo e squamosa su aree della pelle esposte al sole, talvolta in presenza di dolore articolare).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetti indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Stelara

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno, per proteggere il medicinale dalla luce.
- Se necessario, le singole penne preriempite di Stelara possono anche essere conservate a temperatura ambiente fino a 30°C, per un unico periodo di massimo 30 giorni, nell'imballaggio esterno al fine di proteggerle dalla luce. Registrare la data in cui la penna preriempita viene rimossa per la prima volta dal frigorifero e la data va eliminata nello spazio previsto sulla confezione esterna. La data in cui va eliminata non deve superare la data di scadenza originale stampata sulla confezione. Una volta che una siringa o una penna preriempita è stata conservata a temperatura ambiente (fino a 30°C), non deve essere rimessa in frigorifero. Gettare la siringa o la penna preriempita se non utilizzata entro 30 giorni a temperatura ambiente o entro la data di scadenza originale, a seconda di quale è precedente.
- Non agitare la penna preriempita di Stelara. Lo scuotimento energico prolungato può danneggiare il medicinale.

Non usi questo medicinale
- Dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sull'astuccio dopo EXP o Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.
- Se il liquido presenta un colore alterato, è opaco o se si vedono particelle estranee che galleggiano (vedere il paragrafo 6 "Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione").
- Se sa o crede che il medicinale sia stato esposto a temperature estreme (ad esempio accidentalmente congelato o riscaldato).
- Se il prodotto è stato agitato energicamente.

Stelara è monouso. Il prodotto inutilizzato che resta nella siringa o nella penna preriempita deve essere eliminato. Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Stelara
- Il principio attivo è ustekinumab. Ogni penna preriempita contiene 90 mg di ustekinumab in 1 mL.
- Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina monoidrocloridrato monoidrato, polisorbato 80, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Stelara e contenuto della confezione
Stelara è una soluzione per iniezione da limpida a leggermente opalescente (aspetto simile a quello della perla), da incolore a giallo chiaro. La soluzione può contenere qualche piccola particella traslucida o bianca di proteine. È fornito in una confezione di cartone contenente 1 dose unica, in penna preriempita di vetro da 1 mL. Ogni penna preriempita contiene una dose di ustekinumab 90 mg in 1 mL di soluzione per iniezione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgio

Produttore
Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: + 32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България
„Джонсън & Джонсън България" ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta
AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
el: +49 2137 955 955
jancil@its.jnj.com

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge
Janssen-Cilag AS
Tlf: + 47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España
Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 237 60 00

France
Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 43 68 600

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia
Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România
Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

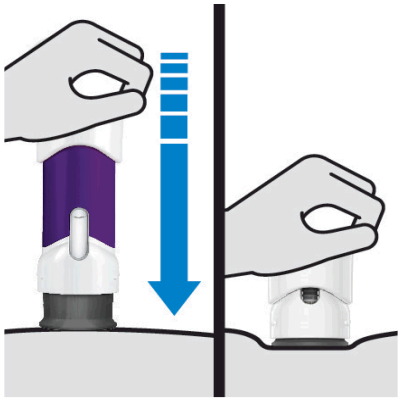
Sverige
Janssen-Cilag AB
Tfn +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom (Northern Ireland)
Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +44 1 494 567 444
medinfo@its.jnj.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

Istruzioni per l'uso
Stelara
(ustekinumab)
iniezione, per uso sottocutaneo
Penna preriempita



Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come iniettare Stelara.

Importante
Stelara è disponibile in penna preriempita monodose , contenente una dose da 45 mg o una dose da 90 mg.

Per iniettare la dose completa durante l'iniezione, spingere l'impugnatura fino in fondo, fino a quando il cilindro viola non sia più visibile. NON SOLLEVARE LA PENNA PRERIEMPITA durante l'iniezione! In caso contrario, la penna preriempita si bloccherà e non sarà possibile iniettare la dose completa.

Se il medico decide che lei o una persona che l'assiste può essere in grado di eseguire le sue iniezioni di Stelara a casa, deve ricevere una formazione sul modo corretto di preparare e iniettare Stelara usando la penna preriempita. **Non tenti di iniettarsi da solo/a il medicinale fino a quando non è stato/a istruito/a dal Suo medico.**

Ogni penna preriempita può essere usata una sola volta. La getti via dopo l'uso (vedere punto 3) anche se vi è del farmaco residuo all'interno.

Non riutilizzi la penna preriempita.

Legga queste istruzioni per l'uso prima di usare la penna preriempita di Stelara e ogni volta che riceve una nuova penna preriempita. Possono esservi nuove informazioni. Questo foglio non deve sostituire colloqui con il medico circa la sua condizione medica o il suo trattamento.

Se non è in grado di somministrarsi l'iniezione:
- chieda al medico o all'infermiere di aiutarla, o
- chieda a qualcuno che è stato formato da un medico o da un infermiere di somministrarle le iniezioni.

Per ridurre il rischio di punture accidentali con l'ago, ogni penna preriempita dispone di una protezione dell'ago che copre automaticamente l'ago bloccandosi una volta che l'iniezione è stata somministrata e la penna sollevata. Non sollevi la penna preriempita durante l'iniezione fino al completamento dell'iniezione.

Il cappuccio protettivo dell'ago all'interno del cappuccio inferiore della penna preriempita contiene lattice. **Non manipolare il cappuccio protettivo dell'ago in caso di allergia al lattice.**
Inoltre, la preghiamo di leggere attentamente il Foglio illustrativo prima di iniziare l'iniezione e di

discutere delle eventuali domande che lei potrebbe avere con il medico o l'infermiere.

Informazioni per la conservazione

Conservare in frigorifero a 2° C – 8° C. Se necessario, conservare a temperatura ambiente nell'imballaggio esterno fino a un massimo di 30° C per un massimo di 30 giorni. **Non riporre in frigorifero** una volta conservato a temperatura ambiente.

Non congelare la penna preriempita.

Tenere la penna preriempita e tutti i medicinali fuori dalla portata dei bambini.

Non agitare la penna preriempita. Il medicinale Stelara può danneggiarsi se agitato. Non usare la penna preriempita qualora sia stata agitata. Procurarsi una nuova penna preriempita.

Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggerla dalla luce e dal danno fisico.

Serve aiuto?

Chiami il medico per parlare di eventuali domande che potrebbe avere. Per ulteriore assistenza o per condividere la sua opinione, faccia riferimento al Foglio illustrativo per i recapiti del rappresentante locale.

Parti della penna preriempita per iniezione

Prima dell'uso **Dopo l'uso**

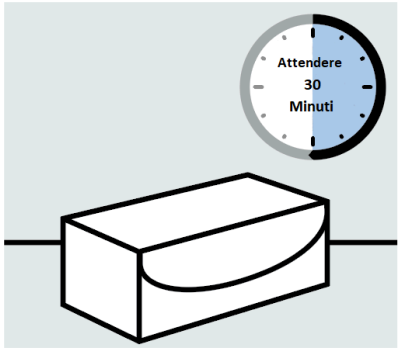
Raccogliere i seguenti materiali.
Forniti nella confezione:

- **Penna preriempita per iniezione**

Non forniti nella confezione di cartone:

- **Tamponi imbevuti di alcol**
- **Batuffoli di cotone o garze**
- **Cerotti adesivi**
- **Contenitore per oggetti taglienti** (vedere punto 3)

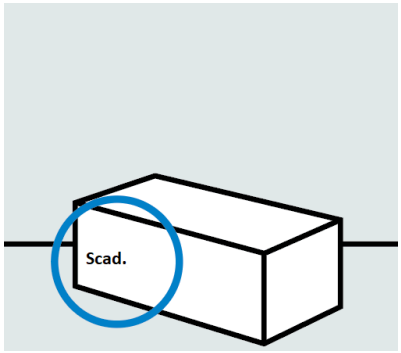
1. Preparazione all'iniezione di Stelara



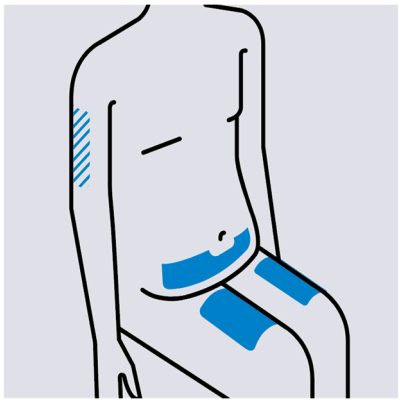
Prepari la/e confezione/i di cartone
In caso di conservazione in frigorifero, rimuova dal frigorifero la/e confezione/i con lapenna preriempita e posizionarla/e su una superficie piana.
Lasciare a **temperatura ambiente per almeno 30 minuti** prima dell'uso.
Non scaldare in nessun altro modo.

Se la sua dose è 45 mg, riceverà una penna preriempita da 45 mg.
Se la sua dose è 90 mg, riceverà una penna preriempita da 90 mg o due penne preriempite da 45 mg.
Se riceve due penne preriempite da 45 mg, segua i punti da 1 a 3 per entrambe le iniezioni.

Scelga un sito di iniezione diverso per la seconda iniezione.



Verifichi la data di scadenza ('Scad.") e i sigilli sulla/e confezione/i di cartone
Non usi la penna preriempita se i sigilli sulla confezione sono rotti o la data di scadenza è stata superata.
Non usi la penna preriempita se è stata conservata a temperatura ambiente per un periodo superiore a 30 giorni o a una temperatura superiore a 30° C. Contatti il medico o il farmacista per una nuova penna preriempita.

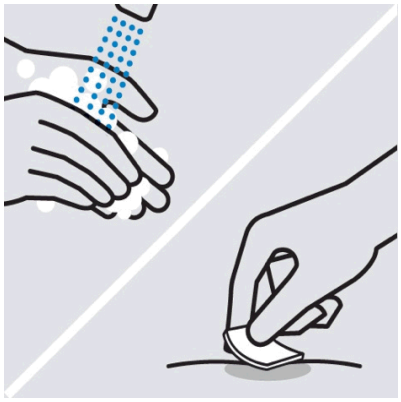


Scelga il sito di iniezione
Scelga una delle seguenti aree per l'iniezione:
- parte anteriore delle cosce
- parte bassa della pancia (addome inferiore), fatta eccezione per un'area con raggio di 5 cm intorno all'ombelico.

Se qualcun altro le somministra l'iniezione, può usare anche:
- parte posteriore delle braccia

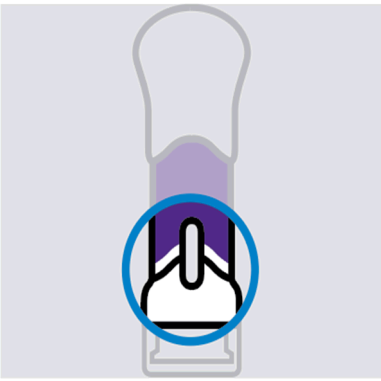
Non inietti la soluzione in aree della pelle dolenti, con lividi, arrossate o indurite.

Utilizzi un sito di iniezione diverso per ogni iniezione.



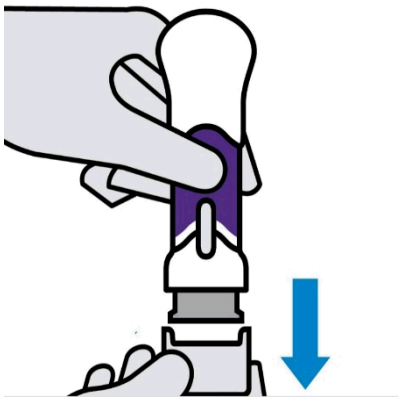
Lavi le mani
Si lavi bene le mani con sapone e acqua tiepida.

Pulisca il sito di iniezione
Pulisca il sito di iniezione scelto con un tampone imbevuto di alcol e faccia asciugare.
Non tocchi, ventili o soffi sul sito di iniezione dopo averlo pulito.

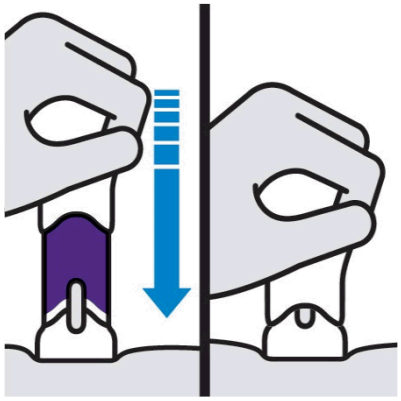


Ispezioni il liquido nella finestra
Scelga una superficie di lavoro piatta, pulita e ben illuminata.
Rimuova la penna preriempita dalla confezione e la controlli per eventuali danni.
Controlli il liquido nella finestra di osservazione.Deve essere **da trasparente a leggermente opalescente** e **da incolore a giallo chiaro,** e può contenere **particelle bianche o trasparenti di piccole dimensioni** e **una o più bolle d'aria.** Ciò è normale.
Non esegua l'iniezione se il liquido è ghiacciato, opaco o ha cambiato colore o presenta particelle di grandi dimensioni. Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita.

2. Iniezione di Stelara



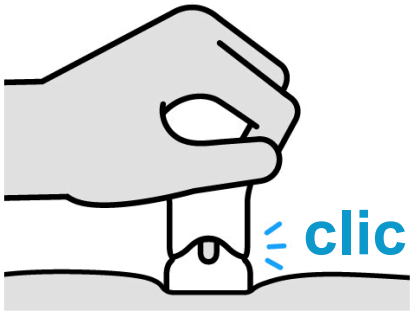
Rimuova il cappuccio inferiore
Una volta rimosso il cappuccio, **non tocchi la protezione dell'ago.** È normale vedere qualche goccia di liquido.
Inietti Stelara entro 5 minuti dalla rimozione del cappuccio.
Non rimetta in posizione il cappuccio. Ciò potrebbe danneggiare l'ago.
Non usi una penna preriempita se è caduta dopo la rimozione del cappuccio. Si rivolga al medico o al farmacista per ottenere un'altra penna preriempita.



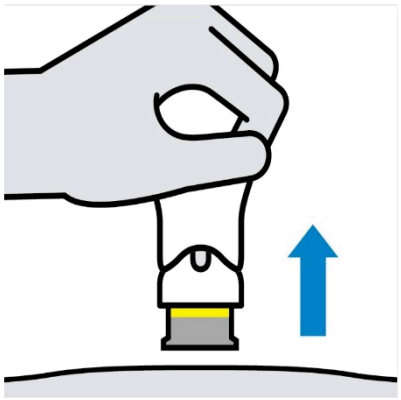
Posizioni la penna verticalmente sulla pelle. Spinga fino in fondo l'impugnatura fino alla completa scomparsa del cilindro viola.

NON SOLLEVI LA PENNA PRERIEMPITA durante l'iniezione!
Così facendo, la protezione dell'ago si blocca, presentando una striscia gialla, e non sarà possibile somministrare la dose completa.

Si potrebbe udire un clic quando inizia l'iniezione. Continui a premere.
Se si sente resistenza, continui a premere. Ciò è normale.
Il medicinale viene iniettato mentre preme verso il basso.: Esegua l'iniezione ad una velocità per lei confortevole.



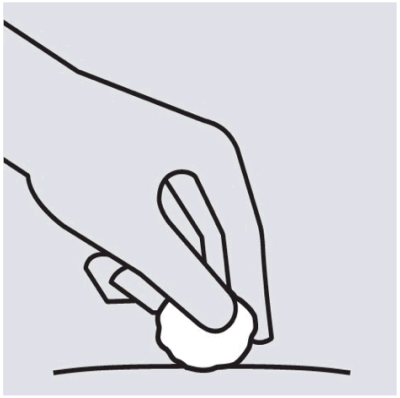
Conferma di aver completato l'iniezione
L'iniezione è completata quando:
- **Il cilindro viola non è visibile.**
- Non è possibile premere ulteriormente l'impugnatura.
- Potrebbe sentirsi un clic.



Sollevila penna verso l'alto
La striscia gialla indica che la protezione dell'ago è bloccata in posizione.

3. Dopo l'iniezione

Smaltimento della penna preriempita
Metta la penna preriempita usata in un contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti immediatamente dopo l'uso.
Non smaltsca (getti) le penne preriempite utilizzate nei rifiuti domestici.
Non ricicli il contenitore usato per lo smaltimento di rifiuti taglienti.



Controllo del sito di iniezione
Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue o di liquido nel sito di iniezione. Ciò è normale. Prema un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione fino al termine di eventuali sanguinamenti.
Non strofini il sito di iniezione.
Se necessario, copra il sito di iniezione con un cerotto.

Se riceve due penne preriempite da 45 mg l'una per una dose da 90 mg, ripeta i passaggi da 1 a 3 con la seconda penna preriempita. **Scelga un sito di iniezione diverso per la seconda iniezione.**