

BULA (CCDS 1112)

Stelara[®]

Solução Injetável

ustequinumabe

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Solução injetável de **Stelara**[®] 45 mg/0,5mL. Embalagem com 1 frasco ampola.

USO ADULTO

USO SUBCUTÂNEO

COMPOSIÇÃO

Cada ml de **Stelara**[®] contém 90 mg de ustequinumabe por mL:

- 45 mg / 0,5 mL

Excipientes: água para injetáveis, L-histidina, monoclóridrato de L-histidina monoidratado, polissorbato 80 e sacarose.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Stelara[®] é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas: interleucina (IL)-12 e IL-23. **Stelara**[®] inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. **Stelara**[®] não se liga à IL-12 nem à IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que **Stelara**[®] contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou anticorpo da célula que tem o receptor.

IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. IL-12 e IL-23 participam da função imunológica contribuindo para a ativação das células NK e diferenciação e ativação das células T CD4+. Entretanto, a regulação anormal da IL-12 e da IL-23 foi associada a doenças mediadas pelo sistema imunológico, como psoríase. **Stelara**[®] impede a participação de IL-12 e IL-23 na ativação das células imunológicas, como a sinalização intracelular e a secreção de citocinas. Assim, acredita-se que **Stelara**[®] interrompa a sinalização e as cascatas de citocinas que são fundamentais para a patologia da psoríase.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Stelara[®] é indicado no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes.

Advertências

Infecção

Stelara[®] é um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes.

Em estudos clínicos, infecções bacterianas, fúngicas e virais graves foram observadas em pacientes que receberam **Stelara**[®].

Stelara[®] não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **Stelara**[®] em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.

Antes de iniciar o tratamento com **Stelara**[®], os pacientes devem ser avaliados para infecção de tuberculose. **Stelara**[®] não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração de **Stelara**[®]. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de **Stelara**[®] em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem **Stelara**[®] devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os pacientes devem ser orientados a procurar ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e **Stelara**[®] não deve ser administrado até a resolução da infecção.

Malignidades

Stelara[®] é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidade. Alguns pacientes que receberam **Stelara**[®] em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não-cutâneas.

Stelara[®] não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso de **Stelara**[®] em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade.

Todos os pacientes, em particular aqueles com idade maior que 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossupressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA, devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele que não seja melanoma.

Reações de hipersensibilidade

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de **Stelara**[®] deve ser descontinuada.

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas e virais de microorganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com **Stelara**[®].

Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes recebendo **Stelara**[®]. Aconselha-se precaução ao administrar algumas vacinas de microorganismos vivos para contatos domiciliares dos pacientes que recebem **Stelara**[®] devido ao risco potencial a partir do contato familiar e transmissão para o paciente.

Os pacientes que recebem **Stelara**[®] podem receber vacinas inativadas ou de microrganismos não-vivos.

O tratamento em longo prazo com **Stelara**[®] não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica.

Imunossupressão

A segurança e a eficácia de **Stelara**[®] em combinação aos agentes imunossupressores ou fototerapia não foram avaliadas. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e **Stelara**[®] ou quando há transição de outros agentes biológicos usados no tratamento de psoríase.

Imunoterapia

Stelara[®] não foi avaliado em pacientes que foram submetidos a imunoterapia para alergia. **Stelara**[®] pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes ou que recebem ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas, especialmente para anafilaxia.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos

Não foram conduzidos estudos específicos de **Stelara**[®] em pacientes pediátricos.

Pacientes Idosos

Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e mais velhos, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens. Deve-se ter precaução no tratamento dos idosos, porque no geral há uma maior incidência de infecções nesta população de doentes.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo quanto a efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado.

Interações Medicamentosas

- Não foram conduzidos estudos de interações medicamentosas em humanos com **Stelara**[®].
- Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados em um estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4). Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente.
- Vacinas de microorganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente com **Stelara**[®].

Gravidez e Amamentação

Gravidez

Não há evidências em estudos com animais de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos no desenvolvimento com níveis de dose de até aproximadamente 45 vezes maiores do que a dose equivalente mais alta que se pretende administrar a pacientes com psoríase. Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de **Stelara**[®] durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Amamentação

Stelara[®] é excretado no leite de macacas lactantes que receberam este medicamento. Não se sabe se **Stelara**[®] é absorvido sistemicamente após a ingestão. Como muitos medicamentos e imunoglobulinas são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas em bebês em fase de amamentação com **Stelara**[®], deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Este medicamento é contraindicado na faixa etária pediátrica.

Informe ao médico o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto Físico

Stelara[®] é fornecido como solução estéril em frasco-ampola de vidro para uso único. **Stelara**[®] não contém conservantes. O frasco-ampola é fechado com um batoque revestido. A solução é límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo claro com pH de aproximadamente 6,0.

Dosagem

Stelara[®] é administrado por injeção subcutânea e deverá ser administrado por profissionais de saúde.

A dose recomendada de **Stelara**[®] é 45 mg administrada nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até as 28 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, nos mesmos intervalos de tempo.

Ajuste de Dose

Para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Além disso, para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada.

Retratamento

O retratamento com um esquema posológico nas semanas 0 e 4 após interrupção da terapia mostrou ser seguro e eficaz.

Instruções para Uso, Manipulação e Descarte

Após a administração de **Stelara**[®], a seringa deve ser descartada de acordo com as práticas médicas para seringas usadas.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao **Stelara**[®] em 3 estudos controlados de 2.266 pacientes, incluindo 1.970 expostos por no mínimo 6 meses e 1.285 expostos por no mínimo 1 ano e 373 por, pelo menos, 18 meses.

As reações adversas mais comuns (>10%) nos estudos clínicos de psoríase com **Stelara**[®] foram nasofaringite e infecção do trato respiratório superior. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento.

A Tabela 1 apresenta um resumo das Reações Adversas a Medicamentos dos estudos clínicos de psoríase. As reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, usando a seguinte convenção:

Muito comum ($\geq 1/10$)

Comum (frequente) ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Incomum (infrequente) ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Tabela 1 RESUMO DAS REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EM ESTUDOS CLÍNICOS DE PSORÍASE

Infecções e infestações	Muito comum: Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite. Comum: Infecções dentárias, celulite, infecção viral do trato respiratório superior. Incomum: Herpes zoster.
Distúrbios psiquiátricos	Comum: Depressão
Distúrbios do sistema nervoso	Comum: Tontura, cefaleia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum: Dor faringolaringeana, congestão nasal.
Distúrbios gastrintestinais	Comum: Diarreia, náusea.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Comum: Prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum: Lombalgia, mialgia, artralgia.
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum: Fadiga, eritema no local da administração Incomum: Reações no local da administração (incluindo dor, inchaço, prurido, infiltração, hemorragia, hematoma e irritação)

Infecções

Em estudos controlados de pacientes com psoríase, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com **Stelara**[®] e os tratados com placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes com psoríase, a taxa de infecção foi de 1,39 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com **Stelara**[®] e 1,21 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com placebo. Infecções graves ocorreram em 0,01 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com **Stelara**[®] (5 infecções graves em 407 pacientes-ano de acompanhamento) e 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com placebo (3 infecções graves em 177 pacientes-ano de acompanhamento).

Nos períodos controlado e não-controlado dos estudos clínicos de psoríase, a taxa de infecção foi de 1,24 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com **Stelara**[®]. A taxa de infecções graves foi de 0,01 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com o **Stelara**[®] (24 infecções graves em 2251 pacientes-ano de

acompanhamento) e incluiu celulite, diverticulite, osteomielite, infecções virais, gastroenterite, pneumonia e infecções do trato urinário.

Entre os 3117 pacientes tratados em 4 estudos clínicos de psoríase com **Stelara**[®] (mediana de acompanhamento de 3,2 anos) representando a exposição de 8998 pacientes-ano (1569 pacientes tratados por pelo menos 3 anos, 1482 pacientes por pelo menos 4 anos e 838 pacientes por pelo menos 5 anos), as taxas de infecção ou infecção grave foram similares àquelas descritas anteriormente.

Em estudos clínicos, os pacientes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com a isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Malignidade

No período controlado dos 3 estudos clínicos de psoríase controlados por placebo, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma foi de 0,25 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (1 paciente em 406 pacientes-ano de acompanhamento) em comparação a 0,57 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 177 pacientes-ano de acompanhamento).

A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,74 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (3 pacientes em 406 pacientes-ano de acompanhamento) em comparação a 1,13 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com o placebo (2 pacientes em 176 pacientes-ano de acompanhamento).

Entre os 3117 pacientes tratados em 4 estudos clínicos de psoríase (mediana de acompanhamento de 3,2 anos) com **Stelara**[®] (1569 pacientes tratados por pelo menos 3 anos, 1482 pacientes tratados por pelo menos 4 anos e 838 pacientes por pelo menos 5 anos), malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 54 pacientes de 8980 pacientes-ano de acompanhamento (incidência de 0,60 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®]). Esta incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com **Stelara**[®] foi comparável à incidência esperada na população geral (taxa de incidência padronizada = 0,98 [(intervalo de confiança de 95%): 0,74; 1,29], ajustado para idade, sexo, etnia). As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colo-retal e de mama. A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,52 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®] (47 pacientes de 8965 pacientes-ano de acompanhamento).

Reações de Hipersensibilidade

Nos estudos clínicos do **Stelara**[®], erupção cutânea e urticária foram observadas (cada uma) em <2% dos pacientes.

Imunogenicidade

Aproximadamente 5% dos pacientes tratados com o **Stelara**[®] desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe e geralmente em baixa titulação. Nenhuma correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos com as reações no local da administração foi observada. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impediu a resposta clínica.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas na Tabela 2 estão agrupadas por frequência* utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum: $\geq 1/10$
- Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$
- Incomum: $\geq 1/1,000$ e $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10,000$ e $< 1/1000$
- Muito rara: $< 1/10,000$, incluindo relatos isolados

Tabela 2: Relatos pós-comercialização

Distúrbios do sistema imune	Comum: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária). Rara: Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia e angioedema).
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo:	Incomum: psoríase pustular.

*Após a comercialização, as frequências das reações adversas são derivadas dos estudos clínicos quando as mesmas acontecem nesse período. Numa outra situação, quando tais reações não são observadas nessa fase, suas frequências podem ser estimadas como sendo menores que a probabilidade que elas teriam potencialmente de acontecer considerando o tamanho total da amostra dos estudos clínicos com delineamento adequado

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe seu médico.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTA MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Doses únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

As embalagens de **Stelara**[®] devem ser mantidas sob refrigeração (2°C a 8°C), protegidas da luz e não devem ser congeladas. Não agitar.

O produto deve ser mantido na embalagem secundária para proteger da luz.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Stelara[®] é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. **Stelara**[®] inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. **Stelara**[®] não se liga à IL-12 nem à IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que **Stelara**[®] contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou anticorpo contra a célula portadora de receptor.

IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. IL-12 e IL-23 participam da função imunológica contribuindo para a ativação das células NK e diferenciação e ativação das células T CD4+. Entretanto, a regulação anormal da IL-12 e da IL-23 foi associada a doenças mediadas pelo sistema imunológico, como a psoríase. **Stelara**[®] impede a contribuição da IL-12 e da IL-23 na ativação das células imunológicas, como a sinalização intracelular e a secreção de citocina. Assim, acredita-se que **Stelara**[®] interrompa a sinalização e as cascatas de citocina que são fundamentais para a patologia da psoríase.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com **Stelara**[®] resultou na melhora significativa dos padrões histológicos de psoríase, incluindo hiperplasia epidérmica e proliferação celular. Esses resultados são compatíveis com a eficácia clínica observada.

Stelara[®] não teve efeito evidente sobre a porcentagem de populações de células imunológicas circulantes, incluindo os subgrupos de células T de memória e “naives” (virgens) ou os níveis de citocina circulantes.

O tratamento com **Stelara**[®] resultou em diminuição da expressão gênica dos seus alvos moleculares, IL-12 e IL-23, conforme demonstrado pelas análises de mRNA obtidas com as biópsias de lesão cutânea dos pacientes portadores de psoríase na fase basal e até 2 semanas pós-tratamento. Além disso, **Stelara**[®] exerceu regulação descendente da expressão gênica das citocinas e quimiocinas inflamatórias, como MCP-1, TNF-alfa, IP-10 e IL-8, nas biópsias de lesão cutânea. Esses resultados são compatíveis com o benefício clínico significativo observado com o tratamento com **Stelara**[®].

A resposta clínica (melhora do PASI) pareceu estar relacionada aos níveis séricos de ustequinumabe. Os pacientes com psoríase com melhores respostas clínicas, conforme determinado pela resposta do PASI, apresentaram concentrações séricas medianas mais altas de ustequinumabe do que os com respostas clínicas menores. Em geral, a proporção de pacientes com psoríase que atingiu resposta PASI 75 aumentou com o aumento dos níveis séricos do ustequinumabe. A proporção de pacientes que atingiram resposta PASI 75 na semana 28 aumentou com o aumento dos níveis séricos de ustequinumabe na semana 28.

Imunização

Durante a extensão de longo prazo de um estudo Fase 3 de psoríase (PHOENIX 2), tanto os pacientes do grupo controle não tratados sistemicamente para psoríase quanto os pacientes tratados com **Stelara**[®] por pelo menos 3,5 anos, apresentaram respostas de anticorpos semelhantes para as vacinas contra tétano e pneumocócica polissacarídica. Proporções similares de pacientes desenvolveram níveis protetores de anticorpos antipneumocócico e antitétano; e os títulos de anticorpos foram similares entre os pacientes tratados com **Stelara**[®] e os pacientes do grupo controle.

Eficácia clínica

A segurança e a eficácia de **Stelara**[®] foram avaliadas em 2 estudos de Fase 3, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo em pacientes com psoríase em placa de intensidade moderada a grave (PHOENIX 1 e PHOENIX 2). No total, 1.996 pacientes foram admitidos nesses estudos.

Os estudos incluíram adultos (≥ 18 anos) com psoríase em placa crônica (> 6 meses) com envolvimento mínimo da área de superfície corpórea (BSA) de 10% e pontuação do PASI ≥ 12 e que eram candidatos à terapia sistêmica ou fototerapia. Os pacientes com psoríase gutata, eritrodérmica ou pustular foram excluídos dos estudos. Não foram permitidas terapias antipsoriásicas concomitantes durante o estudo, exceto corticosteroides tópicos de baixa potência na face e na virilha após a semana 12.

O PASI é uma pontuação composta que avalia a fração da área de superfície corpórea envolvida com psoríase e a gravidade das alterações psoriásicas nas regiões afetadas (espessura/infiltração da placa, eritema e descamação). As pontuações numéricas do PASI variam de 0 a 72, com as pontuações mais altas representando doença mais grave.

Os pacientes que atingem melhora $\geq 75\%$ no PASI em relação à fase basal (PASI 75) foram considerados respondedores PASI 75. Os pacientes randomizados originalmente para **Stelara**[®] que eram respondedores PASI 75 nas semanas 28 e 40 foram considerados respondedores PASI 75 de longo prazo. Os pacientes que atingiram melhora $\geq 90\%$ no PASI em relação à fase basal (PASI 90) foram considerados respondedores PASI 90 e os pacientes com melhora $\geq 50\%$ no PASI em relação à fase basal (PASI 50) foram considerados respondedores PASI 50. Os pacientes que atingiram melhora $\geq 50\%$ mas menos de 75% no PASI em relação à fase basal foram considerados respondedores parciais. Os pacientes com melhora $< 50\%$ no PASI em relação à fase basal foram considerados não-respondedores.

Outras avaliações importantes de eficácia incluíram:

- Avaliação Global pelo Médico (PGA), escala de 6 categorias: 0 = sem psoríase, 1 = mínima, 2 = leve, 3 = moderada, 4 = acentuada e 5 = grave, que indica a avaliação global pelo médico da psoríase com foco na espessura/infiltração da placa, eritema e descamação. A PGA foi realizada nos estudos PHOENIX 1 e 2.
- Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI), um instrumento de qualidade de vida específico para dermatologia desenhado para avaliar o impacto da doença sobre a qualidade de vida do paciente. As pontuações do DLQI variam de 0 a 30, com pontuação menor representando melhor qualidade de vida. Diminuição de 5 na pontuação do DLQI em relação à fase basal é considerada melhora clinicamente significativa. O DLQI foi realizado nos estudos PHOENIX 1 e 2.
- SF-36, um questionário de saúde que consiste em escala de múltiplos itens que medem 8 conceitos de saúde. O SF-36 resulta em pontuações compostas que fornecem uma medida do impacto da doença sobre o status de saúde física e mental. Pontuações do SF-36 mais altas indicam uma qualidade de vida melhor. O SF-36 foi realizado no PHOENIX 1.
- Índice de Gravidade de Psoríase Ungueal (NAPSI), uma pontuação utilizada pelo médico para avaliar a gravidade do envolvimento ungueal. A escala consiste em 4 componentes de doença da matriz ungueal e 4 componentes de doença do leito ungueal com pontuações de 0 a 8, com pontuações menores representando doença mais leve. O NAPSI foi realizado no PHOENIX 1.
- A Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS) é um instrumento de auto-avaliação desenvolvido para avaliar as medidas psicológicas em pacientes com doenças físicas. Consiste em 2 subescalas, uma que mede Ansiedade (escala A) e uma que mede Depressão (escala D), que são pontuadas separadamente. Pontuações mais baixas na HADS correspondem a um comprometimento psicológico menor. A HADS foi realizada no PHOENIX 2.
- Questionário de Limitações no Trabalho (WLQ), um questionário de 25 itens, auto-aplicado que foi usado para medir o impacto das condições crônicas de saúde sobre o desempenho ocupacional e a produtividade no trabalho nas populações que possuem emprego. O WLQ avalia quatro aspectos do trabalho e da produtividade: Demandas Físicas, Gerenciamento do Tempo, Demanda Mental Interpessoal e Demanda de Produção. As quatro subescalas variam de 0 -100 com a pontuação mais baixa indicando menos limitações no trabalho. O WLQ foi aplicado no PHOENIX 2.
- A Escala Analógica Visual para Prurido, usada para avaliar a gravidade do prurido na ocasião da avaliação. O prurido é avaliado usando uma linha horizontal de 10 cm ou uma Escala Analógica Visual (VAS), representando o intervalo de gravidade do prurido, de 0 (sem nenhum prurido) a 10 (prurido intenso). A VAS para prurido foi aplicada no PHOENIX 1.

PHOENIX 1

O estudo PHOENIX 1 avaliou a segurança e a eficácia de **Stelara**[®] versus placebo em 766 pacientes com psoríase em placa e a eficácia da administração a cada 12 semanas em pacientes que eram respondedores PASI 75.

Os pacientes randomizados para **Stelara**[®] receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 seguidas pelas mesmas doses a cada 12 semanas. Os pacientes randomizados para receber placebo nas semanas 0 e 4 foram cruzados para receber

Stelara[®] (45 mg ou 90 mg) nas semanas 12 e 16 seguido pela mesma dose a cada 12 semanas.

Dose de manutenção (a cada 12 semanas)

Para avaliar o benefício terapêutico da dose de manutenção com **Stelara**[®], pacientes originalmente randomizados para **Stelara**[®] que eram respondedores PASI 75 em ambas as semanas 28 e 40 foram randomizados novamente para a dose de manutenção de **Stelara**[®] a cada 12 semanas ou para placebo (isto é, descontinuação da terapia). Os pacientes que foram randomizados novamente para placebo na semana 40 reiniciaram **Stelara**[®] no esquema posológico original quando apresentaram perda de no mínimo 50% da melhora do PASI obtida na semana 40.

Ajuste de dose (a cada 8 semanas)

Na semana 28, os pacientes que foram não-respondedores descontinuaram o tratamento e a dose dos pacientes que eram respondedores parciais foi ajustada para a cada 8 semanas.

A dose dos respondedores PASI 75 na semana 28 que se tornaram respondedores parciais ou não-respondedores na semana 40 foi ajustada para a cada 8 semanas. Todos os pacientes foram acompanhados por até 76 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

PHOENIX 2

O PHOENIX 2 avaliou a segurança e a eficácia de **Stelara**[®] versus placebo em 1.230 pacientes com psoríase em placa. Os pacientes randomizados para **Stelara**[®] receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas semanas 0 e 4 seguidas de uma dose adicional na semana 16. Os pacientes randomizados para receber placebo nas semanas 0 e 4 foram cruzados para receber **Stelara**[®] (45 mg ou 90 mg) nas semanas 12 e 16 seguidos pela mesma dose a cada 12 semanas.

Ajuste de dose (a cada 8 semanas)

Na semana 28, os pacientes não respondedores descontinuaram o tratamento e os pacientes que eram respondedores parciais foram randomizados novamente para continuar a receber as doses a cada 12 semanas ou trocar para a cada 8 semanas. Os respondedores PASI 75, na semana 28, que se tornaram respondedores parciais ou não respondedores na semana 40 tiveram a dosagem ajustada para cada 8 semanas.

Todos os pacientes foram seguidos por até 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo.

Características da doença na fase basal: PHOENIX 1 e 2

As características da doença na fase basal nos estudos PHOENIX 1 e 2 foram semelhantes (Tabela 3).

Tabela 3	Características da Doença na fase basal			
	PHOENIX 1		PHOENIX 2	
	Placebo	Stelara [®]	Placebo	Stelara [®]

Pacientes randomizados na Semana 0	N= 255	N= 511	N= 410	N= 820
BSA mediana	22,0	21,0	20,0	21,0
BSA _≥ 20%	145 (57%)	276 (54%)	217 (53%)	445 (54%)
PASI mediano	17,80	17,40	16,90	17,60
PASI _≥ 20	91 (36%)	169 (33%)	133 (32%)	300 (37%)
PGA acentuada ou grave	112 (44%)	223 (44%)	160 (39%)	328 (40%)
História de artrite psoriásica	90 (35%)	168 (33%)	105 (26%)	200 (24%)
Fototerapia anterior	150 (59%)	342 (67%)	276 (67%)	553 (67%)
Terapia sistêmica convencional anterior, excluindo produtos biológicos	142 (56%)	282 (55%)	241 (59%)	447 (55%)
Terapia sistêmica convencional ou biológica anterior	189 (74%)	364 (71%)	287 (70%)	536 (65%)
Não respondeu, tinha contraindicação ou era intolerante a _≥ 1 terapia convencional	139 (55%)	270 (53%)	254 (62%)	490 (60%)
Não respondeu, tinha contraindicação ou era intolerante a _≥ 3 terapias convencionais	30 (12%)	54 (11%)	66 (16%)	134 (16%)

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ($t_{m\acute{a}x}$) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de $t_{m\acute{a}x}$ do ustequinumabe após administração subcutânea única de 45 mg ou 90 mg em pacientes com psoríase foram equivalentes aos observados em indivíduos saudáveis.

A biodisponibilidade absoluta do ustequinumabe após administração subcutânea única foi estimada em 57,2% nos pacientes com psoríase.

Distribuição

O volume de distribuição mediano durante a fase terminal (V_z) após administração intravenosa única em pacientes com psoríase variou de 57 a 83 mL/kg.

Metabolismo

A via metabólica exata do ustequinumabe não é conhecida.

Eliminação

- A depuração sistêmica mediana (CL) após administração intravenosa única a pacientes com psoríase variou de 1,99 a 2,34 mL/dia/kg.
- A meia-vida mediana ($t_{1/2}$) do ustequinumabe foi de aproximadamente 3 semanas nos pacientes com psoríase, variando de 15 a 32 dias em todos os estudos com psoríase.

Linearidade da Dose

A exposição sistêmica do ustequinumabe ($C_{m\acute{a}x}$ e AUC) aumentou de modo aproximadamente proporcional à dose após administração intravenosa única nas doses

de 0,09 mg/kg a 4,5 mg/kg ou após administração subcutânea única nas doses de aproximadamente 24 a 240 mg em pacientes com psoríase.

Dose Única versus Doses Múltiplas

Os perfis de concentração sérica *versus* tempo do ustequinumabe foram em geral previsíveis após administrações subcutâneas de dose única ou doses múltiplas. As concentrações séricas do estado de equilíbrio do ustequinumabe foram atingidas na semana 28 após doses subcutâneas iniciais nas semanas 0 e 4, seguidas de doses a cada 12 semanas. A concentração mínima mediana do estado de equilíbrio variou de 0,21 mcg/mL a 0,26 mcg/mL (45 mg) e de 0,47 mcg/mL a 0,49 mcg/mL (90 mg). Não houve acúmulo aparente na concentração sérica do ustequinumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 12 semanas.

Impacto do Peso sobre a Farmacocinética

As concentrações séricas do ustequinumabe foram afetadas pelo peso do paciente. Dentro de cada dose (45 mg ou 90 mg), os pacientes de peso maior (> 100 kg) apresentaram concentrações séricas medianas de ustequinumabe menores em comparação às dos pacientes de peso mais baixo (\leq 100 kg). Entretanto, entre as doses, as concentrações séricas mínimas medianas do ustequinumabe nos pacientes de peso maior (> 100 kg) no grupo 90 mg foram equivalentes às observadas nos pacientes de peso mais baixo (\leq 100 kg) no grupo 45 mg.

Análise de Farmacocinética Populacional

- Em uma análise farmacocinética populacional, a depuração aparente (CL/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) foram 0,465 L/d e 15,7 L, respectivamente, e a $t_{1/2}$ foi de, aproximadamente, 3 semanas em pacientes com psoríase. A CL/F do ustequinumabe não foi impactada pelo sexo, idade ou raça. A CL/F foi impactada pelo peso corpóreo, com tendência a maior CL/F nos pacientes com maior peso corpóreo. A CL/F mediana nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 55% maior em comparação aos pacientes com peso \leq 100 kg. O V/F mediano nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 37% maior em comparação ao dos pacientes com peso \leq 100 kg.
- O efeito das comorbidades (história pregressa e atual de diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) na farmacocinética do ustequinumabe foi avaliado na análise farmacocinética populacional. A farmacocinética do ustequinumabe foi impactada pela comorbidade de diabetes, com tendência a CL/F maior em pacientes com diabetes. A CL/F média nos pacientes com diabetes foi aproximadamente 29% maior em comparação aos pacientes sem diabetes.
- A análise farmacocinética populacional revelou que houve uma tendência para uma maior depuração de ustequinumabe em pacientes com resposta imunológica positiva.
- Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa específicos em indivíduos saudáveis nem em pacientes com psoríase.

Na análise farmacocinética populacional, o efeito dos medicamentos concomitantes usados mais frequentemente nos pacientes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, naproxeno, levotiroxina, hidroclorotiazida e vacina contra gripe) sobre a farmacocinética do ustequinumabe foi avaliado e nenhum medicamento concomitante exerceu impacto significativo. A

farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso prévio do metotrexato, ciclosporina ou outras terapias biológicas para o tratamento da psoríase.

- Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.
- Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com comprometimento da função hepática.
- Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes idosos. A análise farmacocinética populacional indicou que não houve alterações aparentes nas estimativas de CL/F e V/F em pacientes \geq 65 anos.
- A farmacocinética de ustequinumabe foi geralmente comparável entre os pacientes com psoríase asiáticos e não-asiáticos.
- A farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso de tabaco ou álcool.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, o ustequinumabe foi bem-tolerado após doses intravenosas de até 45 mg/kg/semana por até 1 mês e após doses subcutâneas duas vezes por semana de até 45 mg/kg por 6 meses. Não houve achados relacionados ao ustequinumabe nas avaliações de farmacologia de imunotoxicidade e segurança cardiovascular. Nas avaliações de histopatologia não foram observadas alterações pré-neoplásicas.

Os níveis de doses em estudos com animais foram até aproximadamente 45 vezes superiores à maior dose equivalente a ser administrada a pacientes com psoríase e resultou em picos de concentrações séricas em macacos que foram mais de 100 vezes superiores à observada em humanos.

Toxicologia Reprodutiva

Três estudos de toxicidade ao desenvolvimento foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. Não foram observados toxicidade materna, abortos, natimortos, embriotoxicidade, atrasos de desenvolvimento, malformações ou defeitos de nascença relacionados ao ustequinumabe nas doses de até 45 mg/kg após administração do ustequinumabe uma vez ou duas vezes por semana por via intravenosa ou subcutânea, respectivamente. Em neonatos nascidos de macacos tratados com ustequinumabe, nenhum efeito adverso sobre o crescimento ou desenvolvimento funcional foi observado e nenhum déficit foi observado nas avaliações de imunotoxicidade. Em um estudo de fertilidade em machos de macacos *cynomolgus* não foram observados efeitos relacionados ao ustequinumabe sobre o comportamento de acasalamento, parâmetros espermáticos ou concentrações séricas dos hormônios masculinos após administração subcutânea duas vezes por semana do ustequinumabe nas doses de até 45 mg/kg.

Um estudo de toxicidade sobre a fertilidade em fêmeas foi conduzido em camundongos usando um anticorpo análogo que se liga à IL-12 e à IL-23 inibindo sua atividade. A administração subcutânea duas vezes por semana de anticorpo anti-IL-12/23 de camundongo foi bem-tolerada em doses de até 50 mg/kg e nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi observado.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia no desfecho primário, PHOENIX 1 e 2

Em ambos os estudos PHOENIX 1 e PHOENIX 2, uma proporção significativamente maior de pacientes randomizados para o tratamento com **Stelara**[®] foram respondedores

PASI 75 em comparação ao placebo na semana 12 (Tabela 4). No estudo PHOENIX 1, 67% e 66% dos pacientes que receberam **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg, respectivamente, atingiram resposta PASI 75 na semana 12 em comparação a 3% dos pacientes do grupo placebo. No estudo PHOENIX 2, 67% e 76% dos pacientes que receberam **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg, respectivamente, atingiram resposta PASI 75 na semana 12 em comparação a 4% dos pacientes que receberam placebo.

Os 3 componentes do PASI (espessura/infiltração da placa, eritema e descamação) contribuíram de modo equivalente para a melhora do PASI.

A eficácia de **Stelara**[®] foi significativamente superior ($p < 0,001$) à do placebo em todos os subgrupos definidos pelos dados demográficos da fase basal, características clínicas da doença (incluindo pacientes com história de artrite psoriásica) e uso prévio de medicamentos. Embora o modelo de farmacocinética tivesse sugerido uma tendência a uma depuração aparente (CL/F) maior em pacientes com diabetes, não foi observado um efeito compatível sobre a eficácia.

Outras medidas de eficácia na semana 12

Em ambos os estudos PHOENIX 1 e PHOENIX 2, em comparação ao placebo, proporções significativamente maiores de pacientes randomizados para **Stelara**[®] 45 mg ou 90 mg atingiram pontuação PGA sem psoríase ou mínima e proporções significativamente maiores de pacientes randomizados para **Stelara**[®] 45 mg ou 90 mg foram respondedores PASI 90 e PASI 50 na semana 12 (Tabela 4). No estudo PHOENIX 1, 59% e 61% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg, respectivamente, atingiram pontuações PGA sem psoríase ou mínima em comparação a 4% dos pacientes tratados com o placebo. No estudo PHOENIX 2, 68% e 73% dos pacientes que receberam **Stelara**[®] 45 mg ou 90 mg, respectivamente, apresentaram pontuações na PGA sem psoríase ou mínimas em comparação a 4% dos pacientes do grupo placebo. No PHOENIX 1, PASI 90 foi atingido por 42% e 37% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg, respectivamente, em comparação a 2% dos pacientes tratados com o placebo. No estudo PHOENIX 2, a porcentagem dos pacientes que atingiu PASI 90 foi de 42% no grupo **Stelara**[®] 45 mg, 51% no grupo **Stelara**[®] 90 mg e 1% no grupo placebo. A porcentagem de pacientes que atingiu PASI 50 no PHOENIX 1 foi de 84% e 86% nos grupos **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg, respectivamente, em comparação a 10% no grupo placebo. Da mesma forma, 84% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] 45 mg, 89% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] 90 mg e 10% dos pacientes tratados com o placebo atingiram PASI 50 no PHOENIX 2 (Tabela 4).

Tabela 4 – Principais desfechos de psoríase - PHOENIX 1 e PHOENIX 2						
Semana 12						
	PHOENIX 1			PHOENIX 2		
	Placebo	Stelara [®]		Placebo	Stelara [®]	
45 mg		90 mg	45 mg		90 mg	
Pacientes randomizados na Semana 0	255	255	256	410	409	411
Resposta PASI						
Resposta PASI 50 ^a	26 (10%)	213 (84%)	220 (86%)	41 (10%)	342 (84%)	367 (89%)

Tabela 4 – Principais desfechos de psoríase - PHOENIX 1 e PHOENIX 2						
Resposta PASI 75 ^a	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
Resposta PASI 90 ^a	5 (2%)	106 (42%)	94 (37%)	3 (1%)	173 (42%)	209 (51%)
PGA de Sem psoríase ou Mínima ^{a,b}	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)
Resposta PASI 75 por peso						
≤ 100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Resposta PASI 75	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)
>100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Resposta PASI 75	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)
PGA de Sem psoríase ou Mínima por peso						
≤100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Resposta PGA ^b	7 (4%)	108 (64%)	103 (63%)	14 (5%)	220 (74%)	216 (75%)
>100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Resposta PGA ^b	3 (3%)	43 (49%)	53 (58%)	4 (3%)	57 (51%)	84 (69%)
Semana 28						
	PHOENIX 1		PHOENIX 2			
	Stelara[®]		Stelara[®]			
	<u>45 mg</u>	<u>90 mg</u>	<u>45 mg</u>	<u>90 mg</u>		
N	250	243	397	400		
Resposta PASI						
Resposta PASI 50	228 (91%)	234 (96%)	369 (93%)	380 (95%)		
Resposta PASI 75	178 (71%)	191 (79%)	276 (70%)	314 (79%)		
Resposta PASI 90	123 (49%)	135 (56%)	178 (45%)	217 (54%)		
PGA de Sem psoríase ou Mínima ^b -	146 (58%)	160 (66%)	241 (61%)	279 (70%)		
Resposta PASI 75 por peso						
≤ 100 kg						
N	164	153	287	280		
Resposta PASI 75	130 (79%)	124 (81%)	217 (76%)	226 (81%)		
> 100 kg						
N	86	90	110	119		
Resposta PASI 75	48 (56%)	67 (74%)	59 (54%)	88 (74%)		
PGA de Sem psoríase ou Mínima por peso						
≤ 100 kg						
N	164	153	287	280		
Resposta PGA ^b	106 (65%)	106 (69%)	192 (67%)	207 (74%)		

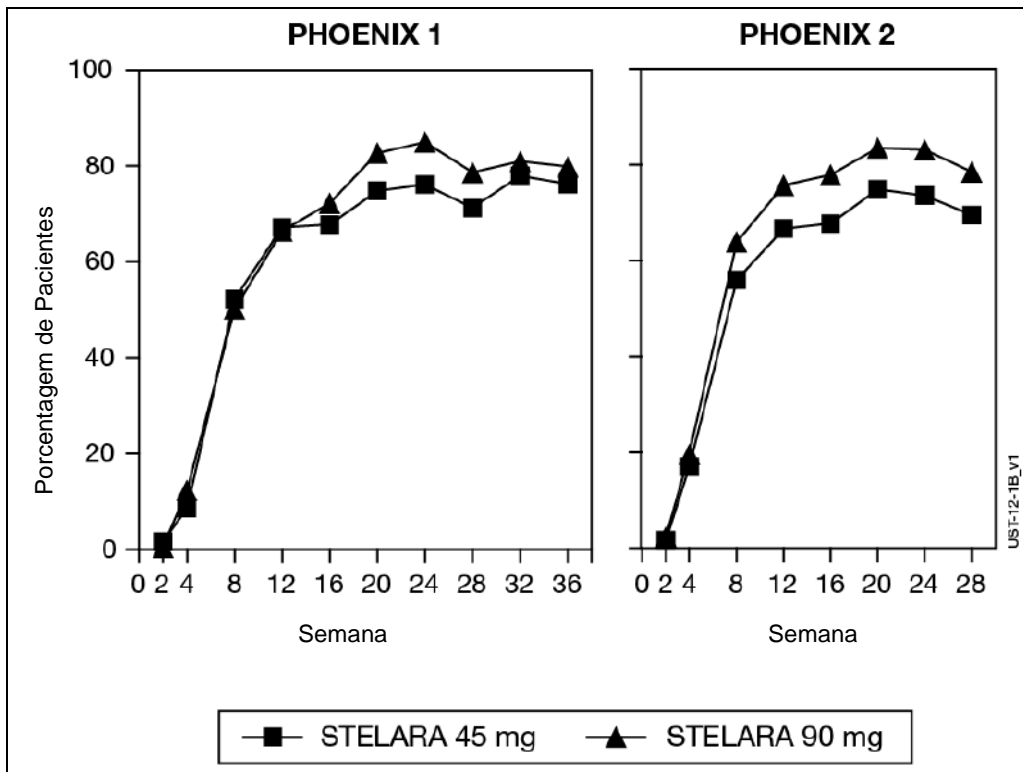
Tabela 4 – Principais desfechos de psoríase - PHOENIX 1 e PHOENIX 2				
> 100 kg				
N	86	90	110	119
Resposta PGA	40 (47%)	54 (60%)	49 (45%)	71 (60%)
^a p < 0,001 para comparação de 45 mg ou 90 mg com o placebo.				
^b dados corrigidos após inspeção do EMEA				

Resposta ao longo do tempo

No estudo PHOENIX 1, proporções significativamente maiores de pacientes tratados com **Stelara**[®] apresentaram respostas PASI 50 (9% e 10% para os grupos **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg, respectivamente) em comparação ao placebo (2%) na semana 2 (p< 0,001). Proporções significativamente maiores de pacientes tratados com **Stelara**[®] atingiram respostas PASI 75 (9% e 12% para os grupos **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg, respectivamente) em comparação ao placebo (0,4%) na semana 4 (p<0,001). A resposta máxima foi em geral atingida na semana 24 nos grupos de tratamento **Stelara**[®] 45 mg e 90 mg e as taxas de resposta foram em geral mantidas até a semana 36 (Figura 1). No PHOENIX 1, as taxas de PASI 75 na semana 24 foram 76% para o grupo 45 mg e 85% para o grupo 90 mg. As taxas de resposta observadas nos pacientes que receberam **Stelara**[®] 90 mg do que nos que receberam **Stelara**[®] 45 mg na semana 16 e essas taxas de resposta maiores foram mantidas até a semana 36 (Figura 1). Resultados semelhantes foram observados no estudo PHOENIX 2 até a semana 28.

Nas análises pré-especificadas de eficácia pelo peso corpóreo nos estudos PHOENIX 1 e PHOENIX 2, nenhum padrão consistente de resposta à dose foi observado nos pacientes ≤ 100 kg. Nos pacientes com peso > 100 kg, maiores taxas de resposta PASI 75 foram observadas com a dose de 90 mg em comparação às observadas com 45 mg e uma proporção maior de pacientes do grupo **Stelara**[®] 90 mg apresentou pontuações na PGA de sem psoríase ou mínima em comparação aos pacientes que receberam a dose de 45 mg (Tabela 4).

A Figura 1 mostra a Resposta PASI 75 ao longo do tempo nos estudos PHOENIX 1 e 2:



Benefício terapêutico do uso contínuo de longo prazo

Na semana 40 do PHOENIX 1, 162 pacientes foram randomizados para receber **Stelara**[®] (manutenção) e 160 foram randomizados para receber placebo (descontinuação do tratamento). A manutenção do PASI 75 foi significativamente superior com o tratamento contínuo em comparação à descontinuação do tratamento ($p < 0,001$).

Resultados semelhantes foram observados com cada dose de **Stelara**[®] (Figura 2). Em 1 ano (Semana 52), 89% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento de manutenção foram respondedores PASI 75 em comparação a 63% dos pacientes randomizados novamente para placebo (descontinuação do tratamento) ($p < 0,001$). Aos 18 meses (semana 76), 84% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento eram respondedores PASI 75 comparados aos 19% dos pacientes randomizados novamente para placebo (descontinuação do tratamento). Aos 3 anos (semana 148), 82% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75. Em 5 anos (semana 244), 80% dos pacientes randomizados novamente para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75.

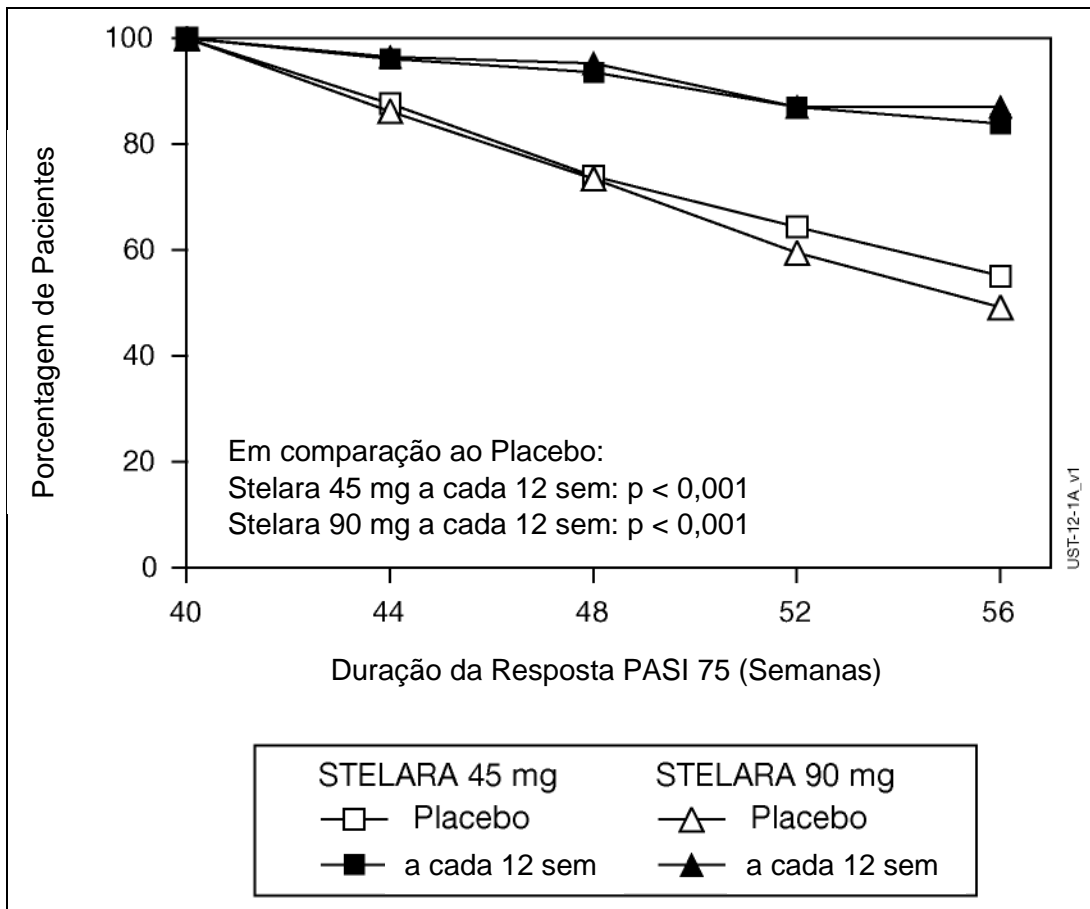


Figura 2 Estimativa de quadro de vida da porcentagem de pacientes que mantiveram Resposta PASI 75; pacientes randomizados na semana 40 (PHOENIX 1)

Eficácia do retratamento

No estudo PHOENIX 1, após a descontinuação da terapia, os pacientes reiniciaram o seu tratamento original com **Stelara**[®] após perda de $\geq 50\%$ da melhora do PASI. O retratamento com **Stelara**[®] resultou em recuperação da resposta PASI 75 em até 8 semanas após o reinício da terapia por 71% dos pacientes avaliados e 85% dos pacientes avaliados recuperando a resposta PASI 75 em 12 semanas após o reinício da terapia.

Ajuste do intervalo de administração

No PHOENIX 1, o intervalo de administração para os respondedores parciais na semana 28 e na semana 40 e para os não-respondedores na semana 40 foi ajustado de a cada 12 semanas para a cada 8 semanas. Aproximadamente 40%-50% dos respondedores parciais na semana 28 à posologia a cada 12 semanas atingiram resposta PASI 75 após ajuste para a posologia a cada 8 semanas e essa proporção de respondedores PASI 75 foi mantida até a semana 52. Uma proporção semelhante de pacientes que foram respondedores PASI 75 na semana 28 e subsequentemente tornaram-se respondedores parciais ou não-respondedores na semana 40, atingiram resposta PASI 75 após ajuste do intervalo de administração a cada 8 semanas.

Qualidade de vida

Nos estudos PHOENIX 1 e 2, as pontuações médias do DLQI na fase basal variaram de 11 a 12. No PHOENIX 1, o componente físico do SF-36 médio na fase basal variou entre 47 e 49 e o componente mental do SF-36 médio na fase basal foi de aproximadamente 50. A qualidade de vida melhorou significativamente nos pacientes randomizados para **Stelara**[®] 45 mg ou 90 mg em comparação aos pacientes randomizados para placebo, conforme avaliado pelo DLQI nos estudos PHOENIX 1 e 2 e pelo SF-36 no estudo PHOENIX 1 (Tabelas 5 e 6). As melhoras de qualidade de vida foram significativas já em 2 semanas nos pacientes tratados com **Stelara**[®] e essas melhoras foram mantidas ao longo do tempo com a continuação da administração.

Tabela 5	Resultados de qualidade de vida até a semana 40 - PHOENIX 1		
		Stelara [®]	
	Placebo	45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0	255	255	256
DLQI			
Fase basal			
N	254	255	255
Média ± DP	11,8 ± 7,41	11,1 ± 7,09	11,6 ± 6,92
Mediana	10,0	10,0	11,0
Alteração em relação à fase basal			
Semana 2 ^a			
N	253	255	254
Média ± DP	-0,9 ± 4,88	-3,6 ± 4,51	-4,5 ± 5,31
Mediana	-1,0	-3,0	-4,0
Semana 12 ^a			
N	252	254	249
Média ± DP	-0,6 ± 5,97	-8,0 ± 6,87	-8,7 ± 6,47
Mediana	0,0	-6,0	-7,0
Semana 28			
N	NA	249	241
Média ± DP	NA	-8,1 ± 7,23	-9,6 ± 7,17
Mediana	NA	-7,0	-8,0
Semana 40			
N	NA	246	236
Média ± DP	NA	-8,2 ± 7,23	-9,5 ± 6,96
Mediana	NA	-7,0	-9,0
SF-36			
Resumo do componente físico			
Fase basal			
N	254	255	255
Média ± DP	47,22 ± 10,240	48,90 ± 9,555	47,51 ± 9,224
Mediana	50,70	51,60	49,60
Alteração em relação à fase basal			
Semana 12 ^a			
N	250	255	249
Média ± DP	-0,53 ± 7,457	1,97 ± 7,422	3,23 ± 7,590
Mediana	-0,25	1,30	1,50

Tabela 5	Resultados de qualidade de vida até a semana 40 - PHOENIX 1		
		Stelara®	
	Placebo	45 mg	90 mg
Semana 28			
N	NA	250	239
Média ± DP	NA	1,86 ± 8,301	3,17 ± 7,855
Mediana	NA	1,00	1,90
Semana 40			
N	NA	246	236
Média ± DP	NA	1,77 ± 8,402	2,96 ± 8,027
Mediana	NA	0,80	2,10
Resumo do componente mental			
Fase basal			
N	254	255	255
Média ± DP	49,62 ± 10,582	50,02 ± 10,425	49,86 ± 10,175
Mediana	53,35	52,90	53,10
Alteração em relação à fase basal			
Semana 12 ^a			
N	250	255	249
Média ± DP	-1,33 ± 7,473	2,12 ± 9,308	2,54 ± 9,506
Mediana	-0,60	0,80	1,50
Semana 28			
N	NA	250	239
Média ± DP	NA	1,80 ± 9,578	3,47 ± 9,587
Mediana	NA	0,40	1,50
Semana 40			
N	NA	246	236
Média ± DP	NA	2,17 ± 9,137	2,91 ± 9,418
Mediana	NA	0,95	1,10

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

NA = não se aplica

Tabela 6	Resultados de Qualidade de Vida até a semana 24 - PHOENIX 2		
		Stelara®	
	Placebo	45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0			
DLQI	410	409	411
Fase basal			
N	408	406	408
Média ± DP	12,3 ± 6,86	12,2 ± 7,07	12,6 ± 7,29
Mediana	11,0	12,0	12,0
Alteração em relação à fase basal			
Semana 4 ^a			
N	405	404	404
Média ± DP	-1,4 ± 4,68	-6,9 ± 6,07	-7,0 ± 5,86
Mediana	-1,0	-6,0	-6,0
Semana 12 ^a			
N	400	401	402
Média ± DP	-0,5 ± 5,66	-9,3 ± 7,12	-10,0 ± 6,67
Mediana	-0,5	-8,0	-9,0

Tabela 6	Resultados de Qualidade de Vida até a semana 24 - PHOENIX 2			
		Placebo	Stelara®	
			45 mg	90 mg
Semana 24				
N	NA	394	399	
Média ± DP	NA	-9,5 ± 7,26	-10,3 ± 6,96	
Mediana	NA	-8,0	-9,0	

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.
NA = não se aplica

Psoríase ungueal

No PHOENIX 1, a pontuação mediana do NAPSÍ na fase basal para psoríase ungueal foi de 4,0 e o número mediano de unhas dos dedos das mãos com psoríase foi de 8,0. A psoríase ungueal melhorou significativamente nos pacientes randomizados para Stelara® 45 mg ou 90 mg em comparação aos pacientes randomizados para placebo quando determinado pela pontuação do NAPSÍ (Tabelas 7 e 8). A psoríase ungueal continuou a melhorar ao longo do tempo até a semana 52 nos pacientes tratados com Stelara®.

Tabela 7	Resumo da melhora percentual em relação à fase basal no NAPSÍ na semana 12; pacientes randomizados na semana 0 com psoríase ungueal presente na semana 0 - PHOENIX 1			
		Placebo	Stelara®	
			45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0 com psoríase ungueal presente na semana 0 semana 12 ^a				
N	176	182	187	
Média ± DP	174	182	184	
Mediana	11,8 ± 51,09	26,7 ± 56,80	24,9 ± 48,90	
	0,0	25,0	25,0	

^ap ≤ 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

Tabela 8	Resumo da melhora percentual em relação à fase basal no NAPSÍ na semana 24; pacientes randomizados na semana 0 com psoríase ungueal presente na semana 0 - PHOENIX 1			
		Stelara®		
	Placebo → 45 mg	Placebo → 90 mg	45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0 com psoríase ungueal presente na semana 0 semana 24				
N	93	83	182	187
Média ± DP	89	77	179	181
Mediana	29,1 ± 60,83	40,5 ± 43,37	46,5 ± 47,41	48,7 ± 45,58
	33,3	42,9	50,0	50,0

Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (HADS)

Na fase basal no PHOENIX 2, as pontuações médias de ansiedade e depressão na HADS foram 6,9 e 5,1, respectivamente. Ambas as pontuações de ansiedade e depressão foram reduzidas significativamente nos pacientes randomizados para Stelara®

45 mg ou 90 mg na semana 12 em comparação aos pacientes randomizados para placebo (Tabela 9). Melhoras de HADS foram mantidas até a semana 24 (Tabela 10).

Tabela 9	Resumo da alteração em relação à fase basal de Ansiedade e Depressão Hospitalar na semana 12; pacientes randomizados na semana 0 – PHOENIX 2		
	Placebo	Stelara®	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0	410	409	411
Pontuação de ansiedade ^a			
N	395	399	399
Média ± DP	-0,11 ± 2,689	-1,59 ± 3,570	-1,60 ± 3,351
Mediana	0,00	-1,00	-1,00
Pontuação de Depressão ^a			
N	398	399	401
Média ± DP	0,21 ± 2,757	-1,71 ± 3,124	-2,06 ± 3,420
Mediana	0,00	-1,00	-1,00

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

Tabela 10	Resumo da alteração em relação à fase basal de Ansiedade e Depressão Hospitalar na semana 24; pacientes randomizados na semana 0 - PHOENIX 2			
	Stelara®			
	Placebo → 45 mg	Placebo → 90 mg	45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0	205	205	409	411
Pontuação de ansiedade				
n	183	191	393	395
Média ± DP	-1,52 ± 3,148	-1,76 ± 3,245	-1,80 ± 3,725	-1,99 ± 3,463
Mediana	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00
Pontuação de depressão				
n	184	190	391	398
Média ± DP	-1,65 ± 3,207	-1,42 ± 3,013	-1,77 ± 3,449	-2,26 ± 3,490
Mediana	-1,00	-1,00	-1,00	-2,00

Questionário de Limitações no Trabalho

O Questionário de Limitações no Trabalho obtido na fase basal mostrou comprometimento da produtividade no trabalho entre os pacientes com psoríase avaliados no PHOENIX 2 para as pontuações dos componentes de Demandas Físicas, Gerenciamento do Tempo, Demandas Mental-Interpessoal e de Produção. A produtividade no trabalho melhorou mais significativamente nos pacientes randomizados para **Stelara®** na semana 12 em comparação aos pacientes randomizados para o placebo conforme determinado pelas quatro subescalas do WLQ (Demandas Físicas, Gerenciamento do Tempo, Demandas Mental-Interpessoal e de Produção; Tabela 11).

Tabela 11 Resumo da alteração em relação à fase basal no Questionário de Limitações no Trabalho na semana 12; pacientes randomizados na semana 0 - PHOENIX 2

	Placebo	Stelara®	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0	410	409	411
Pontuação de Demandas Físicas ^a			
n	277	277	281
Média ± DP	-0,20 ± 30,991	-7,61 ± 30,917	-5,05 ± 34,050
Mediana	0,00	0,00	0,00
Pontuação de Gerenciamento de Tempo ^b			
n	259	255	265
Média ± DP	0,74 ± 18,962	-6,58 ± 21,634	-9,06 ± 24,239
Mediana	0,00	-5,00	-3,30
Pontuação Mental - Interpessoal ^b			
n	272	275	276
Média ± DP	1,11 ± 18,881	-7,82 ± 22,684	-7,51 ± 19,366
Mediana	0,00	-2,80	-1,35
Pontuação de Demandas de Produção ^b			
n	276	274	279
Média ± DP	1,08 ± 16,062	-6,82 ± 22,367	-6,98 ± 20,866
Mediana	0,00	0,00	0,00

^ap = 0,001 e 0,060 para 45 mg ou 90 mg em comparação, respectivamente, ao placebo

^bp < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo

EscaLa Analógica Visual (VAS) de prurido

O prurido associado à psoríase melhorou significativamente (p<0,001) na semana 12 nos pacientes randomizados para **Stelara**® 45 mg ou 90 mg em comparação aos randomizados para placebo, conforme avaliado pela VAS de prurido no PHOENIX 1 (Tabela 12).

Tabela 12 Resumo de alteração em relação à fase basal na VAS de prurido na semana 12; pacientes randomizados na semana 0 - PHOENIX 1

	Placebo	Stelara®	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados na semana 0	255	255	256
Semana 12 ^a			
N	252	253	249
Média ± DP	-0,78 ± 2,538	-4,91 ± 3,142	-5,14 ± 3,020
Mediana	-0,30	-5,50	-5,50

^ap < 0,001 para 45 mg ou 90 mg em comparação ao placebo.

ACCEPT

Além disso, um estudo multicêntrico, randomizado, simples-cego, controlado por ativo (ACCEPT) comparou a segurança e a eficácia do ustequinumabe e etanercepte em pacientes com idade a partir de 18 anos, com psoríase crônica em placa (> 6 meses) que tinham um envolvimento de BSA mínimo de 10%, pontuação de PASI \geq 12, pontuação \geq 3 da Avaliação Global pelo Médico (PGA), que eram candidatos à fototerapia ou terapia sistêmica, e que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância ou contra-indicação a ciclosporina, metotrexato ou à terapia PUVA. Um total de 903 pacientes foram incluídos no estudo.

O estudo ACCEPT comparou a eficácia do ustequinumabe ao etanercepte e avaliou a segurança do ustequinumabe e etanercepte em pacientes com psoríase moderada a grave. A parcela controlada por ativo do estudo foi da semana 0 a semana 12, durante a qual os pacientes foram randomizados para receber etanercepte (50 mg duas vezes por semana), ustequinumabe 45 mg nas semanas 0 e 4, ou ustequinumabe 90 mg nas semanas 0 e 4. Este estudo foi desenvolvido para testar a superioridade de cada dose de ustequinumabe em relação ao etanercepte no desfecho primário da proporção de pacientes que atingiram um PASI 75 na semana 12.

Proporções significativamente maiores de indivíduos tratados com ustequinumabe 45 mg (67%, $p = 0,012$) ou 90 mg (74%, $p < 0,001$) foram respondedores PASI 75 na semana 12 comparado com o grupo etanercepte (57%). Uma resposta PASI 90 foi observada em 36% e 45% dos pacientes nos grupos ustequinumabe 45 mg e 90 mg, respectivamente, comparado com 23% dos pacientes tratados com etanercepte ($p < 0,001$ para cada comparação versus o etanercepte). Uma resposta PASI 100 foi observada em 12% e 21% dos pacientes nos grupos ustequinumabe 45 mg e 90 mg, respectivamente, comparado com 6% dos pacientes tratados com etanercepte (Tabela 13). Além disso, uma maior proporção de pacientes nos grupos de tratamento ustequinumabe 45 mg e 90 mg obtiveram uma pontuação de PGA de sem psoríase ou mínima (65% e 71%, respectivamente) comparada com os pacientes no grupo tratado com etanercepte (49%) ($p < 0,001$ para cada comparação versus o etanercepte).

Na análise pré-especificada de eficácia pelo peso corpóreo no ACCEPT, a resposta de dose mínima para ustequinumabe foi evidente em pacientes com peso \leq 100 kg. Em pacientes que pesavam $>$ 100 kg, taxas superiores de resposta PASI 75 foram observadas com a dose de 90 mg em comparação com a dose de 45 mg, e uma maior proporção de pacientes que receberam doses de 90 mg tiveram pontuações de PGA de sem psoríase ou mínima comparada com pacientes tratados com dosagem de 45 mg (Tabela 13).

Tabela 13: Desfechos principais de psoríase na semana 12: ACCEPT			
	etanercepte (50 mg duas vezes por semana)	ACCEPT	
		ustequinumabe (semana 0 e semana 4)	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados	347	209	347
Resposta PASI			
Resposta PASI 50	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Resposta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) ^a	256 (74%) ^a
Resposta PASI 90	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
Resposta PASI 100	22 (6%)	25 (12%) ^a	74 (21%) ^a

PGA sem psoríase ou mínima	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Resposta PASI 75 por peso			
≤ 100 kg			
N	251	151	244
Resposta PASI 75	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
> 100 kg			
N	96	58	58
Resposta PASI 75	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)
PGA sem psoríase ou mínima por peso			
≤ 100 kg			
N	251	151	244
Resposta PGA	131 (52%)	110 (73%)	185 (76%)
> 100 Kg			
N	96	58	103
Resposta PGA	39 (41%)	26 (45%)	60 (58%)
Resposta PASI 75 pelo número de agentes sistêmicos convencionais inadequados			
Pelo menos uma terapia			
N	347	209	346
Resposta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Pelo menos duas terapias			
N	186	118	185
Resposta PASI 75	94 (51%)	79 (67%) ^d	137 (74%) ^a
Pelo menos três terapias			
N	52	31	47
Resposta PASI 75	20 (38%)	17 (55%) ^e	34 (72%) ^f

^a p < 0,001 para 45 mg ou 90 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte

^b p = 0,012 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte

^c p = 0,020 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte

^d p = 0,004 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte

^e p = 0,303 para 45 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte

^f p = 0,001 para 90 mg de ustequinumabe em comparação ao etanercepte

^g Agentes sistêmicos convencionais incluem psoraleno mais radiação ultravioleta A, metotrexato e ciclosporina. Agentes sistêmicos convencionais inadequados são definidos como aqueles a que os pacientes tiveram uma resposta inadequada, eram intolerantes, ou tiveram uma contraindicação.

INDICAÇÕES

Stelara[®] é indicado no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).

CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Stelara[®] deve ser aplicado por injeção subcutânea. Se possível, devem ser evitadas as áreas da pele com lesões de psoríase.

POSOLOGIA

Stelara[®] é administrado por injeção subcutânea e será administrado por profissionais de saúde.

A dose recomendada de **Stelara**[®] é 45 mg administrada nas semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até as 28 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg.

Ajuste de Dose

Para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Além disso, para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada.

Retratamento

O retratamento com um esquema posológico nas semanas 0 e 4 após interrupção da terapia mostrou ser seguro e eficaz.

ADVERTÊNCIAS

Infecção

- **Stelara**[®] é um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes.
- Em estudos clínicos, infecções bacterianas, fúngicas e virais graves foram observadas em pacientes que receberam **Stelara**[®].
- **Stelara**[®] não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **Stelara**[®] em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.
- Antes de iniciar o tratamento com **Stelara**[®], os pacientes devem ser avaliados para infecção de tuberculose. **Stelara**[®] não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração do **Stelara**[®]. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de **Stelara**[®] em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem **Stelara**[®] devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.
- Os pacientes devem ser orientados a procurar ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e **Stelara**[®] não deve ser administrado até a resolução da infecção.

Malignidades

- **Stelara**[®] é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidade. Alguns pacientes que receberam **Stelara**[®] em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não-cutâneas.
- **Stelara**[®] não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso de **Stelara**[®] em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade.
- Todos os pacientes, em particular aqueles com idade superior a 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossupressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA, devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele que não seja melanoma.

Reações de hipersensibilidade

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de **Stelara**[®] deve ser descontinuada.

Imunizações

- Recomenda-se que as vacinas bacterianas e virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com **Stelara**[®].
- Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes recebendo **Stelara**[®]. Aconselha-se precaução ao administrar algumas vacinas de microrganismos vivos para contatos domiciliares dos pacientes que recebem **Stelara**[®] devido ao risco potencial a partir do contato familiar e transmissão para o paciente.
- Os pacientes que recebem **Stelara**[®] podem receber vacinas inativadas ou de microrganismos não-vivos.
- O tratamento em longo prazo com **Stelara**[®] não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica.

Imunossupressão

A segurança e a eficácia de **Stelara**[®] em combinação aos agentes imunossupressores ou fototerapia não foram avaliadas. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e **Stelara**[®] ou quando há transição de outros agentes biológicos usados no tratamento de psoríase.

Imunoterapia

Stelara[®] não foi avaliado em pacientes que foram submetidos a imunoterapia para alergia. **Stelara**[®] pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes ou que recebem ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas especialmente para anafilaxia.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Não há evidências de estudos com animais de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos de desenvolvimento com níveis de dose de até aproximadamente 45 vezes maiores do que a dose equivalente mais alta que se pretende administrar a pacientes com psoríase. Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de **Stelara**[®] durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Lactação

Stelara[®] foi excretado no leite de macacas lactantes que receberam este medicamento. Não se sabe se **Stelara**[®] é absorvido sistemicamente após a ingestão. Como muitos medicamentos e imunoglobulinas são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas em bebês em fase de amamentação com **Stelara**[®], deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Nenhum estudo dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas foi realizado.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes Pediátricos

Não foram conduzidos estudos específicos de **Stelara**[®] em pacientes pediátricos.

Pacientes Idosos

Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e mais velhos, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens. Deve-se ter precaução no tratamento dos idosos, porque no geral há uma maior incidência de infecções nesta população de doentes.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Não foram conduzidos estudos de interações medicamentosas em humanos com **Stelara**[®].

- Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados em um estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4). Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente.

- Vacinas de microrganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente com **Stelara**[®].

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Experiência dos Estudos Clínicos de Psoríase

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao **Stelara**[®] em 3 estudos adequados e bem-controlados de 2.266 pacientes, incluindo 1.970 expostos por no mínimo 6 meses e 1.285 expostos por no mínimo 1 ano e 373 por, pelo menos, 18 meses.

As reações adversas mais comuns (>10%) em partes controladas e não-controladas dos estudos clínicos de psoríase com **Stelara**[®] foram nasofaringite e infecção do trato respiratório superior. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento.

A Tabela 14 apresenta um resumo das Reações Adversas a Medicamentos dos estudos clínicos de psoríase. As reações adversas a medicamentos são classificadas por frequência, usando a seguinte convenção:

Muito comum ($\geq 1/10$)

Comum (frequente) ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Incomum (infrequente) ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Tabela 14 RESUMO DAS RAMs EM ESTUDOS CLÍNICOS DE PSORÍASE

Infecções e infestações	Muito comum: Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite Comum: infecções dentárias, celulite, infecção viral do trato respiratório superior Incomum: Herpes zoster
Distúrbios psiquiátricos	Comum: Depressão

Distúrbios do sistema nervoso	Comum: Tontura, cefaleia
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Comum: Dor faringolaríngea, congestão nasal
Distúrbios gastrintestinais	Comum: diarreia, náusea
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Comum: Prurido
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum: Lombalgia, mialgia, artralgia
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Comum: Fadiga, eritema no local da administração Incomum: Reações no local da administração (incluindo dor, inchaço, prurido, infiltração, hemorragia, hematoma e irritação)

Infecções

Em estudos controlados de pacientes com psoríase, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com o **Stelara**[®] e os tratados com o placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes com psoríase, a taxa de infecção foi de 1,39 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com o **Stelara**[®] e 1,21 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com o placebo. Infecções graves ocorreram em 0,01 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com o **Stelara**[®] (5 infecções graves em 407 pacientes-anos de acompanhamento) e 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com o placebo (3 infecções graves em 177 pacientes-anos de acompanhamento).

Nos períodos controlado e não-controlado dos estudos clínicos de psoríase, a taxa de infecção foi de 1,24 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com **Stelara**[®]. A taxa de infecções graves foi de 0,01 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com **Stelara**[®] (24 infecções graves em 2.251 pacientes-ano de acompanhamento) e incluiu celulite, diverticulite, osteomielite, infecções virais, gastroenterite, pneumonia e infecções do trato urinário.

Entre os 3117 pacientes tratados em 4 estudos clínicos de psoríase com **Stelara**[®] (mediana de acompanhamento de 3,2 anos) representando a exposição de 8998 pacientes-ano (1569 pacientes tratados por pelo menos 3 anos, 1482 pacientes por pelo menos 4 anos e 838 pacientes por pelo menos 5 anos), as taxas de infecção ou infecção grave foram similares àquelas descritas anteriormente.

Em estudos clínicos, os pacientes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com a isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Malignidade

No período controlado dos 3 estudos clínicos de psoríase controlados por placebo, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,25 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (1 paciente em 406 pacientes-ano de acompanhamento) em comparação a 0,57 por 100 pacientes-

ano de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 177 pacientes-ano de acompanhamento).

A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,74 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (3 pacientes em 406 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 1,13 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (2 pacientes em 176 pacientes-ano acompanhamento).

Entre os 3117 pacientes tratados em 4 estudos clínicos de psoríase (mediana de acompanhamento de 3,2 anos) com **Stelara**[®] (1569 pacientes tratados por pelo menos 3 anos, 1482 pacientes tratados por pelo menos 4 anos e 838 pacientes tratados por pelo menos 5 anos), malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 54 pacientes de 8980 pacientes-ano de acompanhamento (incidência de 0,60 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®]). Esta incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com **Stelara**[®] foi comparável à incidência esperada na população geral (taxa de incidência padronizada = 0,98 [(intervalo de confiança de 95%: 0,74; 1,29], ajustado para idade, sexo e etnia). As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colo-retal e de mama. A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,52 por 100 pacientes-ano de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®] (47 pacientes de 8965 pacientes-ano de acompanhamento).

Reações de Hipersensibilidade

Nos estudos clínicos do **Stelara**[®], erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em <2% dos pacientes.

Imunogenicidade

Aproximadamente 5% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe geralmente em baixa titularidade. Nenhuma correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos com as reações no local da administração foi observada. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impede a resposta clínica.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas na Tabela 15 estão agrupadas por frequência* utilizando a seguinte convenção:

- Muito comum: $\geq 1/10$
- Comum: $\geq 1/100$ e $< 1/10$
- Incomum: $\geq 1/1,000$ e $< 1/100$
- Rara: $\geq 1/10,000$ e $< 1/1000$
- Muito rara: $< 1/10,000$, incluindo relatos isolados

Tabela 15: Relatos pós-comercialização

Distúrbios do sistema imune	Comum: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária). Rara: Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia e angioedema).
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo	Incomum: psoríase pustular.

*Após a comercialização, as frequências das reações adversas são derivadas dos estudos clínicos quando as mesmas acontecem nesse período. Numa outra situação, quando tais reações não são observadas nessa fase, suas frequências podem ser estimadas como sendo menores que a probabilidade que elas teriam potencialmente de acontecer considerando o tamanho total da amostra dos estudos clínicos com delineamento adequado

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso informe, seu médico.

SUPERDOSE

Doses únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que o tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

ARMAZENAGEM

As embalagens de **Stelara**[®] devem ser mantidas sob refrigeração (2°C a 8°C), protegidas da luz e não devem ser congeladas. Não agitar.

O produto deve ser mantido na embalagem secundária para proteger da luz.

DIZERES LEGAIS

MS 1.1236.3394

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF/SP nº 12.304

® Marca Registrada

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Gerivatiba, 207, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag AG

Schaffhausen

Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP

CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC 0800 7011851

www.janssen.com.br (logo)

Lote, Data de Fabricação e Validade: Vide Cartucho.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA