

Versão para o Mercado Público

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Stelara®

Solução para Diluição para Infusão

ustequinumabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão de **Stelara®** 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução para diluição para infusão de **Stelara®** para infusão intravenosa contém 5 mg de ustequinumabe.

- 130 mg/26 mL.

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 80, sacarose, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença de Crohn

Stelara® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.

Colite Ulcerativa

Stelara® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que têm contraindicações para tais terapias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

▪ Eficácia Clínica em Doença de Crohn

A segurança e a eficácia do ustequinumabe foi avaliada em três estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) pontuação de > 220 e < 450]. O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1

e UNITI-2), seguido por um estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizada de 44 semanas (IM-UNITI), representando 52 semanas de tratamento.

Os estudos incluíram 1.409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). O desfecho primário para ambos estudos foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como a redução na pontuação CDAI \geq 100 pontos) na Semana 6. Os dados de eficácia foram coletados e analisados até a Semana 8 para ambos os estudos. Doses concomitantes de medicamentos orais de corticosteroides, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos foram autorizados e 75% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Em ambos os estudos, pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa da dose definida recomendada de aproximadamente de 6 mg/kg (vide Tabela 1), uma dose estabelecida de 130 mg de ustequinumabe ou de placebo na Semana 0 (zero).

Pacientes no UNITI-1 falharam ou foram intolerantes ao tratamento prévio com anti-TNF-alfa. Aproximadamente 48% dos pacientes haviam falhado 1 vez antes do tratamento com anti-TNF-alfa e 52% haviam falhado 2 ou 3 vezes antes do tratamento com anti-TNF-alfa. Neste estudo, 29,1% dos pacientes tiveram uma resposta inicial inadequada (não-respondedores primários), 69,4% responderam, mas deixaram de responder (não-respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes aos tratamentos com anti-TNF-alfa.

Os pacientes do UNITI-2 falharam em pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e eram virgens de tratamento ao anti-TNF-alfa (68,6%) ou tinham recebido anteriormente, mas não falharam com o tratamento com anti-TNF-alfa (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de pacientes estava em resposta clínica e remissão no grupo tratado com ustequinumabe, em comparação ao placebo (Tabela 1). A resposta clínica e remissão foram significativas no início da Semana 3 em pacientes tratados com ustequinumabe e continuou a melhorar até a Semana 8.

Nestes estudos de indução, a eficácia foi maior e melhor sustentada no grupo da dose definida com base no peso corpóreo em comparação com o grupo de dose de 130 mg e a dose definida com base no peso corpóreo é, portanto, a recomendada para indução intravenosa.

Tabela 1: Indução da resposta e remissão clínica nos estudos UNITI-1* e UNITI-2**				
	UNITI-1		UNITI-2	
	Placebo N=247	Dose recomendada de ustequinumabe N=249	Placebo N=209	Dose recomendada de ustequinumabe N=209
Remissão clínica, Semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta 70 pontos, Semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta 70 pontos, Semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150; Resposta clínica é definida como redução na pontuação CDAI de pelo menos 100 pontos ou estar em remissão clínica				
Resposta 70 pontos é definida como a redução na pontuação CDAI de pelo menos 70 pontos				
* Falhas no tratamento anti-TNF-alfa				
** Falhas no tratamento convencional				
^a p < 0,001				
^b p < 0,01				

O estudo de manutenção (IM-UNITI) avaliou 388 pacientes que alcançaram 100 pontos na resposta clínica na Semana 8 de indução com ustequinumabe nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de manutenção por via subcutânea com 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo por 44 semanas [para posologia recomendada de manutenção, vide a bula de **Stelara**[®] solução injetável em seringa pré-preenchida].

Proporções significativamente maiores de pacientes mantiveram resposta e remissão clínica nos grupos tratados com ustequinumabe comparados ao placebo na Semana 44 (Tabela 2).

Tabela 2: Manutenção da resposta e remissão clínica no estudo IM-UNITI (Semana 44; 52 semanas do início da dose de indução)			
	Placebo*	90 mg ustequinumabe a cada 8 semanas	90 mg ustequinumabe a cada 12 semanas

	N=131 ¹	N=128 ¹	N=129 ¹
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroide	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos pacientes:			
em remissão no início do tratamento de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que falharam ao tratamento convencional, mas não ao tratamento anti-TNF-alfa	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que são virgens de tratamento com anti-TNF-alfa	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram no estudo CRDS 3001 ²	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150; Resposta clínica é definida como uma redução de pelo menos 100 pontos na pontuação CDAI ou estar em remissão clínica * O grupo placebo consistiu de pacientes que tiveram resposta com Stelara [®] e foram randomizados para receber placebo no início do tratamento de manutenção ¹ Pacientes que atingiram resposta clínica de 100 pontos com ustequinumabe no início da terapia de manutenção ² Pacientes que são refratários/intolerantes a anti-TNF-alfa ^a p < 0,01 ^b p < 0,05 ^c nominalmente significativa (p < 0,05)			

No IM-UNITI, 29 de 129 dos pacientes que não mantiveram resposta ao ustequinumabe quando tratados a cada 12 semanas, foram autorizados a ajustar a dose para receber ustequinumabe a cada 8 semanas. A perda de resposta foi definida como um escore CDAI \geq 220 pontos e um aumento de \geq 100 pontos do escore CDAI no momento basal. Nestes pacientes, a remissão clínica foi atingida em 41,4% dos pacientes, 16 semanas após o ajuste de dose.

Pacientes que não atingiram resposta clínica com indução de ustequinumabe na Semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 pacientes) entraram na porção não-aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe injetável na mesma semana 8. Oito semanas depois, 50,5% dos pacientes obtiveram resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre estes pacientes com administração contínua de dose de manutenção, a maioria manteve a resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na Semana 44, com proporções semelhantes aos pacientes que inicialmente responderam à indução de ustequinumabe.

De 131 pacientes que responderam à indução com ustequinumabe e que foram randomizados para o grupo placebo no início do estudo de manutenção, 51 perderam a resposta posteriormente e receberam 90 mg de ustequinumabe por via subcutânea a cada 8 semanas. A maioria dos pacientes que perderam resposta e retomaram o uso de ustequinumabe em 24 semanas após a infusão de indução. Desses 51 pacientes, 70,6% atingiram resposta clínica e 39,2% atingiram a remissão clínica 16 semanas depois de receber a primeira dose subcutânea de ustequinumabe.

No IM-UNITI, os pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em uma extensão do estudo. Entre os 567 pacientes que iniciaram e foram tratados com ustequinumabe na extensão do estudo, a remissão clínica e a resposta foram geralmente mantidas até a Semana 252 para ambos os pacientes que falharam nas terapias com anti-TNF e aqueles que falharam nas terapias convencionais.

Nenhum novo achado de segurança foi identificado neste estudo de extensão até 5 anos de tratamento em pacientes com doença de Crohn.

Endoscopia

A cicatrização endoscópica da mucosa foi avaliada em um subestudo com 252 pacientes com doença endoscópica ativa no momento basal. O desfecho primário foi a redução da inflamação da mucosa medida pela Pontuação de Gravidade da Doença Endoscópica Simplificada para a Doença de Crohn (SES-CD), um escore composto em 5 segmentos ileocolônicos de presença/tamanho das úlceras, proporção de superfície mucosa coberta por úlceras, proporção de superfície mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/restrições. Na semana 8, após uma única dose de indução intravenosa, a redução na inflamação da

mucosa medida pelo o SES-CD foi superior no grupo tratado com ustequinumabe (n = 155; mudança média = -2,8) em comparação ao grupo tratado com placebo (n = 97; mudança média = -0,7; p = 0,012).

Resposta à fistula

Em um subgrupo de pacientes com fistulas de drenagem no basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de pacientes tratados com ustequinumabe obtiveram uma resposta à fistula ao longo de 44 semanas (definido como redução \geq 50% do momento basal do estudo de indução no número de fistulas com drenagem) comparado com 5/11 (45,5%) de expostos ao placebo.

Medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde

Qualidade de vida relacionada à saúde específica da doença foi avaliada pelo IBDQ e questionário SF-36. Na Semana 8, pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras maiores estatisticamente significativas e clinicamente significativas na pontuação total de IBDQ e na pontuação resumida do Componente Mental (MSC) do SF-36 na UNIFI-1 e na UNIFI-2 e pontuação resumida do Componente Físico (PSC) na UNIFI-2, quando comparado ao placebo. Estas melhoras foram, geralmente, mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe no estudo UNIFI-1 até a Semana 44.

Melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde foi geralmente mantida durante a extensão até a Semana 252.

▪ Eficácia Clínica em colite ulcerativa

A segurança e a eficácia de ustequinumabe foi avaliada em dois estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa de moderada a grave (Pontuação de Mayo 6 a 12; subescore de endoscopia \geq 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em um estudo de indução intravenosa (referido como UNIFI-I) com tratamento em até 16 semanas seguido de um estudo de 44 semanas de manutenção subcutânea com descontinuação randomizada (referido como UNIFI-M) representando pelo menos 52 semanas de tratamento.

Os resultados de eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M foram baseados na revisão central das endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 pacientes. O desfecho primário para o estudo de indução foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 8. Os pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa, uma dose definida recomendada de aproximadamente 6 mg/kg (vide “Posologia e modo de usar”), uma dose fixa de 130 mg de ustequinumabe ou placebo na semana 0.

Doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminossalicilatos foram permitidas e 90% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Os pacientes incluídos tinham que ter apresentado falha a terapia convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou a pelo menos um medicamento biológico (um antagonista de TNF-alfa e/ou vedolizumabe). 49% dos pacientes falharam na terapia convencional, mas não à terapia biológica (dos quais 94% eram pacientes nunca anteriormente tratados com medicamentos biológicos). 51% dos pacientes falharam ou eram intolerantes a alguma terapia biológica. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham falhado a pelo menos 1 terapia prévia com anti-TNF-alfa (da qual 48% eram não respondedores primários) e 17% tinham falhado em pelo menos 1 terapia anti-TNF-alfa e vedolizumabe.

No UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo tratado com ustequinumabe apresentou remissão clínica na Semana 8 em comparação com placebo (Tabela 3). Já na Semana 2, na primeira visita programada no estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de pacientes com ustequinumabe não apresentou sangramento retal ou atingiu frequência de evacuação normal em comparação com pacientes que receberam placebo. Diferenças significativas no escore parcial de Mayo e remissão sintomática foram observadas entre o ustequinumabe e placebo logo na Semana 2.

A eficácia foi superior no grupo de dose definida (6 mg/kg) em comparação ao grupo de dose de 130 mg nos desfechos, e a dosagem definida é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 3: Resumo dos principais desfechos de eficácia do UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N=319	Dose recomendada de ustequinumabe[‡] N=322
Remissão clínica*	5%	16% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [§]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta clínica [§]	31%	62% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [§]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão de sintomas [‡]	23%	45% ^b
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [‡]	8%	21% ^b

[‡] Dose de infusão de ustequinumabe usando um regime de dose baseado no peso, como especificado em “Posologia e modo de usar”.

* Remissão clínica definida como Escore de Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1 .

[§] Resposta clínica é definida como uma diminuição da linha de base no Escore de Mayo em $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

[‡] Um antagonista TNF α e/ou vedolizumabe.

[†] Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.

[‡] Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0.

[‡] A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1, um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$.

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

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

O UNIFI-M avaliou 523 pacientes que obtiveram resposta clínica com administração única de ustequinumabe IV no UNIFI-I. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de dose manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a dose de manutenção recomendada, vide “Posologia e modo de usar”)

Proporções significativamente maiores de pacientes estavam em remissão clínica em ambos grupos tratados com ustequinumabe em comparação com o grupo placebo na Semana 44 (ver Tabela 4).

Tabela 4: Resumo das Principais Medidas de Eficácia na UNIFI-M (Semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas N = 176	90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas N = 172
Remissão clínica**	24%	44% ^a	38% ^b
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Manutenção da Resposta Clínica até a semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b

Manutenção da Remissão Clínica até a semana 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica livre de corticosteroides [£]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada [§]	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [¶]	45%	68% ^c	62% ^d
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Após resposta ao ustequinumabe IV.

** Remissão clínica definida como Escore de Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1 .

§ Resposta clínica é definida como a diminuição da linha de base no Escore de Mayo em $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

¶ Um antagonista TNF α e/ou vedolizumabe.

‡ Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.

£ A manutenção da remissão clínica até a Semana 44 foi definida como pacientes em remissão clínica na linha de base de manutenção até a Semana 44 entre os pacientes em remissão clínica na linha de base da manutenção.

£ A remissão clínica livre de corticosteroides é definida como pacientes em remissão clínica e não recebendo corticosteroides na semana 44.

§ Remissão sustentada é definida como remissão parcial de Mayo em $\geq 80\%$ de todas as visitas anteriores à Semana 44 e em remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

¶ Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0.

‡ A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1, um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1.

^a $p < 0.001$.

^b $p < 0.05$.

^c Nominalmente significativo ($p < 0.001$).

^d Nominalmente significativo ($p < 0.05$).

^e Não estatisticamente significativo.

O efeito benéfico do ustequinumabe na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e na manutenção, tanto em pacientes que falharam à terapia convencional mas não à terapia biológica, bem como naqueles que falharam pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa, incluindo em pacientes que não apresentaram resposta primária à terapia anti-TNF-alfa. Também foi observado um efeito benéfico na indução em pacientes que falharam em pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa e vedolizumabe, entretanto, o número de pacientes nesse subgrupo era muito pequeno para obter conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução de ustequinumabe na Semana 16

Os pacientes tratados com ustequinumabe que não apresentaram resposta na Semana 8 da UNIFI-I receberam a administração subcutânea de 90 mg de ustequinumabe na Semana 8 (36% dos pacientes). Destes, 9% dos pacientes que foram inicialmente randomizados para a dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) atingiram remissão clínica e 58% apresentaram resposta clínica na Semana 16. Ao combinar os respondedores da Semana 16 com os respondedores iniciais, 80% dos pacientes randomizados na dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) no UNIFI-I atingiu uma resposta clínica e 18% atingiram a remissão clínica nas 16 semanas após o início do tratamento com ustequinumabe.

Os pacientes que não estavam em resposta clínica à indução de ustequinumabe na Semana 8 do UNIFI-I, mas que apresentaram resposta na Semana 16 (157 pacientes), foram incluídos na porção não randomizada do UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre esses pacientes, a maioria (62%) manteve a resposta e 30% atingiu a remissão na Semana 44.

Entre os indivíduos que foram randomizados para o uso de ustequinumabe, 77,6% dos pacientes obtiveram resposta clínica em 16 semanas. A proporção de indivíduos que obtiveram resposta clínica durante a indução foi menor para indivíduos que tinham histórico de insucesso biológico em comparação com aqueles que não tinham histórico de insucesso biológico (70,6% e 84,9%, respectivamente). As taxas gerais de remissão clínica de 18,8% foram observadas entre os indivíduos randomizados para ustequinumabe e foram menores para os indivíduos com histórico de insucesso biológico comparados àqueles que não tinham histórico de insucesso biológico.

Estudo de extensão

No UNIFI, pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em um estudo de extensão. Entre os 400 pacientes que iniciaram e foram tratados com ustequinumabe a cada 12 ou 8 semanas no estudo de extensão, a remissão sintomática foi geralmente mantida até a Semana 200 para pacientes que falharam na terapia convencional (mas não na

terapia biológica) e aqueles que falharam na terapia biológica, incluindo aqueles que falharam tanto na terapia com anti-TNF quanto com vedolizumabe.

Entre os pacientes que receberam 4 anos de tratamento com ustequinumabe e foram avaliados utilizando o Escore de Mayo completo na semana de manutenção 200, 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica, respectivamente.

A análise de segurança incluindo 457 pacientes (1289,9 pessoas-ano) acompanhados por até 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e 220 que foi comparável ao observado até a semana 44.

Não foram identificadas novas preocupações de segurança no estudo de extensão com até 4 anos de tratamento em pacientes com colite ulcerativa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 e foi observada partir da Semana 8 do UNIFI-I. Na Semana 44 do UNIFI-M, foi alcançado em 24% e 29% dos pacientes tratados com ustequinumabe a cada 12 ou 8 semanas, respectivamente, em comparação com 18% dos pacientes grupo placebo.

Cicatrização Histológica e Histo-Endoscópica da Mucosa

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

Um desfecho combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definida como pacientes com ambas cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na Semana 8 da UNIFI-I e na Semana 44 da UNIFI-M. Pacientes que receberam ustequinumabe na dose recomendada mostraram melhoras significativas no desfecho histo-endoscópico de cicatrização da mucosa na Semana 8 no grupo do ustequinumabe (18%) em comparação com o grupo do placebo (9%). Na Semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais pacientes em cicatrização histo-endoscópica da mucosa a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) de grupos ustequinumabe em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), Questionários SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D). Na Semana 8 da UNIFI-I, os pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras significativamente maiores e clinicamente importantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D VAS, e no SF-36 Resumo do Escore do Componente Mental e SF-36 Resumo do Escore do Componente Físico, quando comparados ao placebo. Essas melhorias foram mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe na UNIFI-M até a Semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi geralmente mantida durante a extensão até a Semana 200.

Os pacientes que receberam ustequinumabe experimentaram significativamente mais melhorias na produtividade do trabalho, avaliadas pelas maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da execução de atividades, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH, do que os pacientes que receberam placebo.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas à doença

Até a Semana 8 da UNIFI-I, as proporções de pacientes com hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi significativamente menor para os pacientes do grupo da dose recomendada de ustequinumabe (1,6%, 5/322) em comparação com os pacientes do grupo

placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido à cirurgias relacionadas a colite ulcerativa dos pacientes que receberam ustekinumabe na dose de indução recomendada comparado com 0,6% (2/319) dos pacientes no grupo placebo.

Até a Semana 44 da UNIFI-M, um número significativamente menor de hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi observado em pacientes do grupo combinado de ustekinumabe (2,0%, 7/348) em comparação com os pacientes do grupo placebo (5,7%, 10/175). Uma quantidade numericamente menor de indivíduos no grupo do ustekinumabe (0,6%, 2/348) foi submetida às cirurgias relacionadas à colite ulcerativa comparado a pacientes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até a Semana 44.

Referências bibliográficas:

1. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johans J, Blank M, Rutgeerts P; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130-41.
2. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.
3. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

3. 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.

A IL-12 estimula as células “natural killer” (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFN γ). A IL-23 induz a via da célula auxiliar T17 (Th17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos saudáveis, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de INF γ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na êntese em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da êntese.

Além disso, há evidência pré-clínica implicando a IL-23 e vias descendentes na erosão óssea e destruição óssea através do aumento do ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL), a qual ativa os osteoclastos.

Em pacientes com doença de Crohn, IL-12 e IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos. Isto é acompanhado por aumentos séricos dos níveis de IFN γ e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na doença de Crohn. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a doença de Crohn e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal.

Através da ligação às subunidades p40 compartilhadas da IL-12 e IL-23, **Stelara**[®] exerce seus efeitos clínicos na psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às células Th1 e Th17, que são fundamentais para a patologia destas doenças.

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.

Em pacientes com psoríase, **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 citocinas 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 atingiu resposta PASI 75 na Semana 28 aumentou com o aumento dos níveis séricos de ustequinumabe na Semana 28.

Dentre os pacientes com peso menor ou igual a 100 kg recebendo dose de 45 mg e os pacientes com mais de 100 kg recebendo dose de 90 mg, 48% dos pacientes atingiram uma melhora clínica significativa, definida como uma melhora de pelo menos 50% no PASI (PASI 50), na Semana 4, e 83% dos pacientes atingiram na Semana 8.

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, o tratamento com **Stelara**[®] resultou em um decréscimo significativo nos marcadores inflamatórios incluindo proteína C reativa (PCR) e a calprotectina fecal. Reduções séricas de IFN γ e IL-17A, os quais são regulados pelas citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, foram observadas e mantidas em pacientes tratados com **Stelara**[®] até a Semana 44 em comparação ao placebo. A expressão de genes, tais como IL-12Rbeta1 e IL-23 foi reduzida nos tecidos inflamados do cólon de pacientes com doença de Crohn, que responderam ao tratamento com **Stelara**[®], enquanto não se observaram alterações significativas em pacientes tratados com placebo na Semana 6.

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.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ($t_{\text{máx}}$) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de $t_{\text{máx}}$ 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. Após a dose de indução intravenosa recomendada, o pico mediano de concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e 127,0 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa.

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. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 4,62 L em pacientes com doença de Crohn e 4,44 L em pacientes com colite ulcerativa.

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 média ($t_{1/2}$) do ustequinumabe foi de aproximadamente 3 semanas nos pacientes com colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase e/ou artrite psoriásica, variando de 15 a 32 dias em todos os estudos com psoríase e artrite psoriásica. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, a depuração foi de 0,19 L/dia, enquanto a meia-vida foi de aproximadamente 19 dias em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa.

Linearidade da Dose

A exposição sistêmica do ustequinumabe (C_{\max} 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. Em pacientes com psoríase, 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).

Seguindo a dose de indução IV recomendada, o pico mediano da concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 µg/mL em pacientes com doença de Crohn e 127,0 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Iniciando na Semana 8, a dose de manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe foi administrada a cada 8 ou 12 semanas. A concentração de ustequinumabe no estado de equilíbrio foi alcançada no início da segunda dose da manutenção. Não houve acúmulo aparente na concentração sérica do ustequinumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 8 ou 12 semanas.

Seguindo a dose de manutenção subcutânea de 90 mg a cada 8 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 1,97 mcg/mL a 2,24 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e de 2,69 mcg/mL a 3,09 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Seguindo a dose de manutenção subcutânea de 90 mg a cada 12 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 0,61 mcg/mL a 0,76 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e de 0,92 mcg/mL a 1,19 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Os níveis de ustequinumabe no vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas, foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação aos níveis de vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas.

Ajuste de dose

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, com base em dados observados e análises de farmacocinética populacional, indivíduos randomizados que perderam a resposta ao tratamento apresentaram concentrações séricas mais baixas de ustequinumabe

ao longo do tempo em comparação com indivíduos que não perderam resposta. Na doença de Crohn, o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para 90 mg a cada 8 semanas foi associado a um aumento nas concentrações séricas de ustequinumabe e acompanhado à um aumento na eficácia. Na colite ulcerativa, as simulações baseadas em modelo farmacocinético da população demonstraram que o ajuste da dosagem de 90 mg a cada 12 semanas para a cada 8 semanas resultaria em um aumento de 3 vezes nas concentrações de ustequinumabe no estado de equilíbrio. Além disso, com base em dados de ensaios clínicos em pacientes com colite ulcerativa, uma relação positiva entre exposição e resposta foi estabelecida entre as concentrações séricas e as resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa.

- **Impacto do Peso sobre a Farmacocinética**

As concentrações séricas do ustequinumabe foram afetadas pelo peso do paciente com psoríase. 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 usando dados de pacientes com psoríase, 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. Resultados semelhantes foram obtidos de uma análise de confirmação da farmacocinética da população usando dados de pacientes com artrite psoriásica.
- O efeito das comorbidades (história pregressa e atual de diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) na farmacocinética do ustequinumabe foi avaliado na análise farmacocinética populacional, usando dados de pacientes com psoríase. 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.
- 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 influenza) 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. A farmacocinética de ustequinumabe não foi impactada pela utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou exposição prévia a agentes anti-TNF-alfa em pacientes com artrite psoriásica; ou pelo uso de metotrexato, corticosteroides orais, 6-MP ou AZA em pacientes com artrite psoriásica ou doença de Crohn, ou pela exposição prévia a biológicos (ex. agentes anti-TNF-alfa e/ou vedolizumabe) em pacientes com colite ulcerativa.
- 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) (vide “Interações Medicamentosas”).
- Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição à cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando usados concomitantemente com ustequinumabe na dosagem recomendada aprovada em indivíduos com doença de Crohn (a

mesma dose da colite ulcerativa e maior do que a dose recomendada aprovada para psoríase em placas e artrite psoriásica) (vide “Interações Medicamentosas”).

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência Hepática

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com comprometimento da função hepática.

Pacientes idosos

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 ≥ 65 anos.

Outras populações

A farmacocinética do ustequinumabe foi geralmente comparável entre os pacientes asiáticos e não-asiáticos com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerativa.

A farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso de tabaco ou álcool.

Dados de Segurança Pré-Clinica

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 imunotoxicidade e segurança farmacológica cardiovascular. Nas avaliações histopatológicas não foram observadas alterações pré-neoplásicas.

Não houve efeitos adversos em macacos com exposições 179 vezes superiores às concentrações séricas máximas em seres humanos após 90 mg de injeção subcutânea semanal e 29 vezes superior à concentração sérica máxima em seres humanos após administração intravenosa de 6 mg/kg.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com ustequinumabe devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a subunidade p40 das IL-12/23 de roedor.

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes (vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Infecções

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 têm sido observadas em pacientes recebendo **Stelara**[®].

Stelara[®] não deveria 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 por 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 (vide “Reações Adversas”).

Malignidades

Stelara[®] é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidades. Alguns pacientes que receberam **Stelara**[®] em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas (vide “Reações Adversas”).

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 não-melanoma (vide “Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade sistêmica e respiratória

Sistêmica

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 (vide “Reações Adversas”).

Respiratória

Casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia organizativa não infecciosa foram reportados durante a pós aprovação do uso de uestequinumabe. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispneia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi relatada melhora após a descontinuação do uestequinumabe e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. Se a infecção tiver sido excluída e o diagnóstico for confirmado, descontinue o uestequinumabe e institua o tratamento apropriado (vide “Reações Adversas”).

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais vivas 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 vivas 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 vacinas não vivas.

O tratamento em longo prazo com **Stelara**[®] não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Imunossupressão

Nos estudos em psoríase, a segurança e a eficácia de **Stelara**[®] em combinação aos agentes imunossupressores ou fototerapia não foram avaliadas. Nos estudos em doença de Crohn e colite ulcerativa, a segurança ou eficácia de **Stelara**[®] não pareceram ser influenciadas com o uso concomitante de imunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX)] ou corticosteroides. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e **Stelara**[®] ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

Exposição infantil in utero

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos in utero ao uestequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de uestequinumabe sejam indetectáveis no lactente (vide “Gravidez” e “Interações medicamentosas”). Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos de uestequinumabe no lactente forem indetectáveis.

Imunoterapia

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes Pediátricos

Nenhum estudo foi realizado em pacientes pediátricos com doença de Crohn ou colite ulcerativa.

Pacientes Idosos

Dos 6710 pacientes expostos a **Stelara**[®], um total de 353 tinha 65 anos ou mais (incluindo 58 com doença de Crohn e 34 pacientes com colite ulcerativa). Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora não tenham sido observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos em estudos clínicos em indicações aprovadas, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria B)

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos de desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{\text{máx}}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1 h da administração IV de 6mg/kg (vide “Dados de segurança pré-clínica”). Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

Os dados de um número moderado de gestações coletadas prospectivamente após exposição ao **Stelara**[®] com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um risco aumentado de malformações congênitas importantes no recém-nascido.

No geral, os dados de estudos observacionais, farmacovigilância e relatos de casos publicados e estudos de coorte não indicam um aumento no risco de malformações congênitas graves, padrão de anomalias maiores ou menores, aborto espontâneo ou resultados adversos nos bebês.

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. 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.

Stelara[®] deve ser administrado a mulheres grávidas somente se o benefício for claramente superior ao risco.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uestequinumabe atravessa a placenta e foi detectado no soro de bebês nascidos de pacientes do sexo feminino tratados com uestequinumabe durante a gravidez. O impacto clínico disto é desconhecido, no entanto, o risco de infecção em bebês expostos in utero ao uestequinumabe pode aumentar após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos in utero ao uestequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de uestequinumabe sejam indetectáveis no lactente. Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos de uestequinumabe no lactente forem indetectáveis.

Lactação

Dados limitados da literatura publicada sugerem que uestequinumabe é excretado no leite materno de humanos em uma quantidade muito pequena. Enquanto a exposição sistêmica ao lactante é esperada ser baixa, pois uestequinumabe é uma molécula grande e é degradada no trato gastrointestinal, não se sabe se **Stelara**[®] é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas em bebês em fase de amamentação com **Stelara**[®], deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

O efeito de **Stelara**[®] na fertilidade humana não foi avaliado. Em um estudo de toxicidade sobre a fertilidade feminina conduzido em camundongos, nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi identificado.

Não é conhecido se **Stelara**[®] pode afetar o potencial reprodutivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

CONTÉM: açúcar.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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). Resultados de um estudo de fase I em indivíduos com doença de Crohn ativa sugerem que não são prováveis interações medicamentosas clinicamente relevantes. Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente ao **Stelara**[®]. São fornecidas recomendações para bebês expostos ao uestequinumabe in utero (vide “5. Advertências e Precauções”, “Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar.

Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

Se necessário, a solução de infusão diluída de **Stelara**[®] pode ser armazenada por até quatro horas à temperatura ambiente. Não congelar. Descartar qualquer porção não utilizada da solução para infusão.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

Stelara® 130 mg 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, incolor a amarelo claro, com pH de aproximadamente 6,0.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

A solução para infusão de **Stelara®** é destinada para o uso sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. Este só deve ser utilizado para a dose de indução intravenosa.

O tratamento com **Stelara®** deve ser iniciado com uma única dose intravenosa com base no peso corporal. A solução de infusão deve ser composta pelo número de frascos de **Stelara®** 130 mg como especificado na Tabela 3.

Tabela 3: Dose inicial intravenosa de Stelara®		
Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada	Número de frasco-ampola de 130 mg de Stelara®
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
^(a) Aproximadamente 6 mg/kg		

O tratamento de manutenção subcutânea, deve ser iniciado 8 semanas após a administração da dose de indução intravenosa. Para a posologia do regime subsequente de dosagem subcutânea, vide a bula de **Stelara®** solução injetável em seringa pré-preenchida (uso subcutâneo).

Imunomoduladores e/ou corticosteroides podem ser continuados durante o tratamento com **Stelara®**. Em pacientes que responderem ao tratamento com **Stelara®**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Se o tratamento para a doença de Crohn ou Colite Ulcerativa for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Para a posologia e modo de usar via subcutânea, verificar a bula do medicamento com as apresentações subcutâneas.

Instruções para uso, manipulação e descarte

- **Administração por infusão intravenosa**

Stelara[®] 130 mg frasco-ampola injetável deve ser utilizado apenas para infusão IV. A infusão intravenosa de **Stelara**[®] deve ser administrada por profissionais de saúde qualificados.

- Instruções para a diluição de Stelara[®] 130 mg para infusão IV (Doença de Crohn e Colite Ulcerativa)

A solução de **Stelara**[®] 130 mg deve ser diluída e preparada para infusão intravenosa por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

- 1) Calcular a dose e o número de frascos de **Stelara**[®] necessários com base no peso corpóreo do paciente (vide Tabela 3). Cada 26 mL do frasco-ampola de **Stelara**[®] contém 130 mg de uestequinumabe.
- 2) Retirar e em seguida descartar um volume da solução de 0,9% p/v de cloreto de sódio da bolsa de infusão de 250 mL, igual ao volume de **Stelara**[®] a ser adicionado (descartar 26 mL de cloreto de sódio para cada frasco-ampola de **Stelara**[®] necessário, para 2 frascos descartar 52 mL, para 3 frascos descartar 78 mL, para 4 frascos descartar 104 mL). Alternativamente, uma bolsa de infusão de 250 mL contendo solução de cloreto de sódio a 0,45% p/v pode ser usado.
- 3) Retirar 26 mL de **Stelara**[®] de cada frasco-ampola necessário e adicioná-lo à bolsa de infusão de 250 mL. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Misture delicadamente.
- 4) Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não a utilize se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas são observadas.
- 5) Administrar a solução diluída ao longo de um período de pelo menos uma hora. Uma vez diluída, a solução para infusão pode ser armazenada por até quatro horas antes da infusão.
- 6) Utilizar apenas um equipo de infusão com um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poro de 0,2 micrômetros).
- 7) Não infundir **Stelara**[®] concomitantemente a outros agentes pelo mesmo equipo de infusão intravenosa.
- 8) Cada frasco-ampola é para uso único e qualquer medicamento não utilizado deve ser descartado de maneira adequada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de uestequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com uestequinumabe não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência dos Estudos Clínicos em pacientes com Psoríase, artrite psoriásica, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao **Stelara**[®] em 14 estudos fase 2 e fase 3, em 6710 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, 1749 pacientes com doença de Crohn e 826 com colite ulcerativa nos estudos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao **Stelara**[®] apresentada na tabela a seguir.

Tabela 4: Exposição de longo prazo ao Stelara[®] em estudos clínicos fase 2 e fase 3	
Exposição	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 ano	3648 ^a
≥ 4 anos	2194 ^b
≥ 5 anos	1148 ^b

^a Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

^b Número de pacientes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn.

As reações adversas mais comuns (> 5%) nos períodos controlados dos estudos clínicos de todas as indicações de **Stelara**[®] foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de **Stelara**[®] foi semelhante em pacientes em todas as indicações.

A seguir é apresentado um resumo das Reações Adversas dos estudos clínicos para todas as indicações. A frequência dessas reações adversas foi baseada naquelas reações que ocorreram nos períodos iniciais controlados dos estudos clínicos. As reações adversas são classificadas por frequência, conforme apresentado a seguir:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia, mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Infecções e infestações: celulite, infecção dentária, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia.

Infecções

Em estudos controlados de pacientes de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, 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 de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a taxa de infecção foi de 1,36 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o **Stelara**[®] e 1,34 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o placebo. Infecções graves ocorreram nas taxas de 0,03 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o **Stelara**[®] (30 infecções graves em 930 pacientes por anos de acompanhamento) e 0,03 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com o placebo (15 infecções graves em 434 pacientes-anos de acompanhamento) (vide “Advertências e Precauções”).

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15227 pacientes-anos expostos ao **Stelara**[®] em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 anos para estudos de colite ulcerativa.

A taxa de infecções foi de 0,85 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com **Stelara**[®]. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com **Stelara**[®] (289 infecções graves em 15227 pacientes-anos de acompanhamento) e incluiu pneumonia, abscesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral.

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

Malignidade

No período controlado dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (1 paciente em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,23 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 434 pacientes-anos de acompanhamento). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (4 pacientes em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (2 pacientes em 433 pacientes-anos de acompanhamento).

Nos períodos controlados e não-controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15205 pacientes-anos expostos ao **Stelara**[®] em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 anos para estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 76 pacientes de 15205 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,50 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®]). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®]. A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com **Stelara**[®] foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,94 (intervalo de confiança de 95%: 0,73-1,18), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colo-retal, e de mama. A razão de pacientes com cânceres de pele de célula basal versus escamosa (3:1) é comparável com a razão esperada na população geral (vide “Advertências e Precauções”).

Reações de Hipersensibilidade e de Infusão

Durante os períodos controlados dos estudos clínicos de suporte para a formulação subcutânea de **Stelara**[®], erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em < 1% dos pacientes.

- Administração intravenosa

Nos estudos de indução intravenosa da doença de Crohn e colite ulcerativa, não foram relatados eventos de anafilaxia ou outras reações graves à infusão. Nos estudos para doença de Crohn, 2,4% de 466 pacientes tratados com placebo e 2,6% de 470 pacientes tratados com a dose recomendada de **Stelara**[®] relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão. Nos estudos para colite ulcerativa, 1,9% de 319 pacientes tratados com placebo e 0,9% de 320 pacientes tratados com a dose recomendada de **Stelara**[®] relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase e de outra doença, até 12,4% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impede a resposta clínica. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Nos estudos clínicos da doença de Crohn e colite ulcerativa, 2,9% e 4,6% dos pacientes, respectivamente, desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe quando tratados com ustequinumabe por

aproximadamente 1 ano. Nenhuma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos contra o uestequinumabe e as reações no local da aplicação foi observada.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência*.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório inferior.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$):

Distúrbios do sistema imune: reações graves de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia e angioedema).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica, vasculite de hipersensibilidade.

Reação muito rara ($< 1/10.000$):

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: pneumonia organizativa (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: pênfigoide bolhoso e lúpus eritematoso cutâneo.

* A frequência de reação adversa pós-comercialização é derivada da porção controlada por placebo de 11 estudos clínicos se as mesmas fossem observadas nesses estudos. Em contrapartida, estimou-se que seriam mais baixas do que certa frequência considerando a exposição nos 11 estudos clínicos nos quais a reação adversa não foi observada.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1236.3394

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF-SP nº 57.310

Produzido por:

Cilag AG - Schaffhausen -Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos -Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo - SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Innovative Medicine
InfoCenter

InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca Registrada

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

USO SOB PRESCRIÇÃO.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/09/2025.



CCDS 2403

EUPI 2412

VPS_IV TV 3.0

Versão para o Mercado Privado

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Stelara®

Solução para Diluição para Infusão

ustequinumabe

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão de **Stelara®** 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução para diluição para infusão de **Stelara®** para infusão intravenosa contém 5 mg de ustequinumabe.

- 130 mg/26 mL.

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 80, sacarose, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Doença de Crohn

Stelara® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.

Colite Ulcerativa

Stelara® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que têm contraindicações para tais terapias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

▪ Eficácia Clínica em Doença de Crohn

A segurança e a eficácia do ustequinumabe foi avaliada em três estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) pontuação de > 220 e < 450]. O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1

e UNITI-2), seguido por um estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizada de 44 semanas (IM-UNITI), representando 52 semanas de tratamento.

Os estudos incluíram 1.409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). O desfecho primário para ambos estudos foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como a redução na pontuação CDAI \geq 100 pontos) na Semana 6. Os dados de eficácia foram coletados e analisados até a Semana 8 para ambos os estudos. Doses concomitantes de medicamentos orais de corticosteroides, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos foram autorizados e 75% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Em ambos os estudos, pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa da dose definida recomendada de aproximadamente de 6 mg/kg (vide Tabela 1), uma dose estabelecida de 130 mg de ustequinumabe ou de placebo na Semana 0 (zero).

Pacientes no UNITI-1 falharam ou foram intolerantes ao tratamento prévio com anti-TNF-alfa. Aproximadamente 48% dos pacientes haviam falhado 1 vez antes do tratamento com anti-TNF-alfa e 52% haviam falhado 2 ou 3 vezes antes do tratamento com anti-TNF-alfa. Neste estudo, 29,1% dos pacientes tiveram uma resposta inicial inadequada (não-respondedores primários), 69,4% responderam, mas deixaram de responder (não-respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes aos tratamentos com anti-TNF-alfa.

Os pacientes do UNITI-2 falharam em pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e eram virgens de tratamento ao anti-TNF-alfa (68,6%) ou tinham recebido anteriormente, mas não falharam com o tratamento com anti-TNF-alfa (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de pacientes estava em resposta clínica e remissão no grupo tratado com ustequinumabe, em comparação ao placebo (Tabela 1). A resposta clínica e remissão foram significativas no início da Semana 3 em pacientes tratados com ustequinumabe e continuou a melhorar até a Semana 8.

Nestes estudos de indução, a eficácia foi maior e melhor sustentada no grupo da dose definida com base no peso corpóreo em comparação com o grupo de dose de 130 mg e a dose definida com base no peso corpóreo é, portanto, a recomendada para indução intravenosa.

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

Remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150; Resposta clínica é definida como redução na pontuação CDAI de pelo menos 100 pontos ou estar em remissão clínica
Resposta 70 pontos é definida como a redução na pontuação CDAI de pelo menos 70 pontos
* Falhas no tratamento anti-TNF-alfa
** Falhas no tratamento convencional
^a p < 0,001
^b p < 0,01

O estudo de manutenção (IM-UNITI) avaliou 388 pacientes que alcançaram 100 pontos na resposta clínica na Semana 8 de indução com ustequinumabe nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de manutenção por via subcutânea com 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo por 44 semanas [para posologia recomendada de manutenção, vide a bula de **Stelara**[®] solução injetável em seringa pré-preenchida].

Proporções significativamente maiores de pacientes mantiveram resposta e remissão clínica nos grupos tratados com ustequinumabe comparados ao placebo na Semana 44 (Tabela 2).

Tabela 2: Manutenção da resposta e remissão clínica no estudo IM-UNITI (Semana 44; 52 semanas do início da dose de indução)			
	Placebo*	90 mg ustequinumabe a cada 8 semanas	90 mg ustequinumabe a cada 12 semanas

	N=131 ¹	N=128 ¹	N=129 ¹
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroide	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos pacientes:			
em remissão no início do tratamento de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que falharam ao tratamento convencional, mas não ao tratamento anti-TNF-alfa	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que são virgens de tratamento com anti-TNF-alfa	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram no estudo CRDS 3001 ²	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150; Resposta clínica é definida como uma redução de pelo menos 100 pontos na pontuação CDAI ou estar em remissão clínica * O grupo placebo consistiu de pacientes que tiveram resposta com Stelara [®] e foram randomizados para receber placebo no início do tratamento de manutenção ¹ Pacientes que atingiram resposta clínica de 100 pontos com ustequinumabe no início da terapia de manutenção ² Pacientes que são refratários/intolerantes a anti-TNF-alfa ^a p < 0,01 ^b p < 0,05 ^c nominalmente significativa (p < 0,05)			

No IM-UNITI, 29 de 129 dos pacientes que não mantiveram resposta ao ustequinumabe quando tratados a cada 12 semanas, foram autorizados a ajustar a dose para receber ustequinumabe a cada 8 semanas. A perda de resposta foi definida como um escore CDAI \geq 220 pontos e um aumento de \geq 100 pontos do escore CDAI no momento basal. Nestes pacientes, a remissão clínica foi atingida em 41,4% dos pacientes, 16 semanas após o ajuste de dose.

Pacientes que não atingiram resposta clínica com indução de ustequinumabe na Semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 pacientes) entraram na porção não-aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe injetável na mesma semana 8. Oito semanas depois, 50,5% dos pacientes obtiveram resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre estes pacientes com administração contínua de dose de manutenção, a maioria manteve a resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na Semana 44, com proporções semelhantes aos pacientes que inicialmente responderam à indução de ustequinumabe.

De 131 pacientes que responderam à indução com ustequinumabe e que foram randomizados para o grupo placebo no início do estudo de manutenção, 51 perderam a resposta posteriormente e receberam 90 mg de ustequinumabe por via subcutânea a cada 8 semanas. A maioria dos pacientes que perderam resposta e retomaram o uso de ustequinumabe em 24 semanas após a infusão de indução. Desses 51 pacientes, 70,6% atingiram resposta clínica e 39,2% atingiram a remissão clínica 16 semanas depois de receber a primeira dose subcutânea de ustequinumabe.

No IM-UNITI, os pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em uma extensão do estudo. Entre os 567 pacientes que iniciaram e foram tratados com ustequinumabe na extensão do estudo, a remissão clínica e a resposta foram geralmente mantidas até a Semana 252 para ambos os pacientes que falharam nas terapias com anti-TNF e aqueles que falharam nas terapias convencionais.

Nenhum novo achado de segurança foi identificado neste estudo de extensão até 5 anos de tratamento em pacientes com doença de Crohn.

Endoscopia

A cicatrização endoscópica da mucosa foi avaliada em um subestudo com 252 pacientes com doença endoscópica ativa no momento basal. O desfecho primário foi a redução da inflamação da mucosa medida pela Pontuação de Gravidade da Doença Endoscópica Simplificada para a Doença de Crohn (SES-CD), um escore composto em 5 segmentos ileocolônicos de presença/tamanho das úlceras, proporção de superfície mucosa coberta por úlceras, proporção de superfície mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/restrições. Na semana 8, após uma única dose de indução intravenosa, a redução na inflamação da

mucosa medida pelo o SES-CD foi superior no grupo tratado com ustequinumabe (n = 155; mudança média = -2,8) em comparação ao grupo tratado com placebo (n = 97; mudança média = -0,7; p = 0,012).

Resposta à fistula

Em um subgrupo de pacientes com fistulas de drenagem no basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de pacientes tratados com ustequinumabe obtiveram uma resposta à fistula ao longo de 44 semanas (definido como redução \geq 50% do momento basal do estudo de indução no número de fistulas com drenagem) comparado com 5/11 (45,5%) de expostos ao placebo.

Medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde

Qualidade de vida relacionada à saúde específica da doença foi avaliada pelo IBDQ e questionário SF-36. Na Semana 8, pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras maiores estatisticamente significativas e clinicamente significativas na pontuação total de IBDQ e na pontuação resumida do Componente Mental (MSC) do SF-36 na UNIFI-1 e na UNIFI-2 e pontuação resumida do Componente Físico (PSC) na UNIFI-2, quando comparado ao placebo. Estas melhoras foram, geralmente, mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe no estudo UNIFI-1 até a Semana 44.

Melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde foi geralmente mantida durante a extensão até a Semana 252.

▪ Eficácia Clínica em colite ulcerativa

A segurança e a eficácia de ustequinumabe foi avaliada em dois estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com colite ulcerativa ativa de moderada a grave (Pontuação de Mayo 6 a 12; subescore de endoscopia \geq 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em um estudo de indução intravenosa (referido como UNIFI-I) com tratamento em até 16 semanas seguido de um estudo de 44 semanas de manutenção subcutânea com descontinuação randomizada (referido como UNIFI-M) representando pelo menos 52 semanas de tratamento.

Os resultados de eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M foram baseados na revisão central das endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 pacientes. O desfecho primário para o estudo de indução foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 8. Os pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa, uma dose definida recomendada de aproximadamente 6 mg/kg (vide “Posologia e modo de usar”), uma dose fixa de 130 mg de ustequinumabe ou placebo na semana 0.

Doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminossalicilatos foram permitidas e 90% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Os pacientes incluídos tinham que ter apresentado falha a terapia convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou a pelo menos um medicamento biológico (um antagonista de TNF-alfa e/ou vedolizumabe). 49% dos pacientes falharam na terapia convencional, mas não à terapia biológica (dos quais 94% eram pacientes nunca anteriormente tratados com medicamentos biológicos). 51% dos pacientes falharam ou eram intolerantes a alguma terapia biológica. Aproximadamente 50% dos pacientes tinham falhado a pelo menos 1 terapia prévia com anti-TNF-alfa (da qual 48% eram não respondedores primários) e 17% tinham falhado em pelo menos 1 terapia anti-TNF-alfa e vedolizumabe.

No UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de pacientes do grupo tratado com ustequinumabe apresentou remissão clínica na Semana 8 em comparação com placebo (Tabela 3). Já na Semana 2, na primeira visita programada no estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de pacientes com ustequinumabe não apresentou sangramento retal ou atingiu frequência de evacuação normal em comparação com pacientes que receberam placebo. Diferenças significativas no escore parcial de Mayo e remissão sintomática foram observadas entre o ustequinumabe e placebo logo na Semana 2.

A eficácia foi superior no grupo de dose definida (6 mg/kg) em comparação ao grupo de dose de 130 mg nos desfechos, e a dosagem definida é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 3: Resumo dos principais desfechos de eficácia do UNIFI-I (Semana 8)		
	Placebo N=319	Dose recomendada de ustequinumabe[‡] N=322
Remissão clínica*	5%	16% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [§]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta clínica [§]	31%	62% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [§]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão de sintomas [‡]	23%	45% ^b
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [‡]	8%	21% ^b

[‡] Dose de infusão de ustequinumabe usando um regime de dose baseado no peso, como especificado em “Posologia e modo de usar”.

* Remissão clínica definida como Escore de Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1 .

[§] Resposta clínica é definida como uma diminuição da linha de base no Escore de Mayo em $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

[‡] Um antagonista TNF α e/ou vedolizumabe.

[†] Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.

[‡] Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0.

[‡] A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1, um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$.

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

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

O UNIFI-M avaliou 523 pacientes que obtiveram resposta clínica com administração única de ustequinumabe IV no UNIFI-I. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de dose manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a dose de manutenção recomendada, vide “Posologia e modo de usar”)

Proporções significativamente maiores de pacientes estavam em remissão clínica em ambos grupos tratados com ustequinumabe em comparação com o grupo placebo na Semana 44 (ver Tabela 4).

Tabela 4: Resumo das Principais Medidas de Eficácia na UNIFI-M (Semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)			
	Placebo* N = 175	90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas N = 176	90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas N = 172
Remissão clínica**	24%	44% ^a	38% ^b
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Manutenção da Resposta Clínica até a semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em pacientes que falharam à terapia convencional mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em pacientes que falharam à terapia com biológico [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Em pacientes que falharam à terapia anti-TNF e ao vedolizumabe	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b

Manutenção da Remissão Clínica até a semana 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica livre de corticosteroides [£]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada [§]	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [¶]	45%	68% ^c	62% ^d
Remissão de Sintomas e Cicatrização da mucosa combinados [†]	28%	48% ^c	41% ^d

* Após resposta ao ustequinumabe IV.

** Remissão clínica definida como Escore de Mayo ≤ 2 pontos, com nenhum subescore individual > 1 .

§ Resposta clínica é definida como a diminuição da linha de base no Escore de Mayo em $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição da linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1.

¶ Um antagonista TNF α e/ou vedolizumabe.

† Cicatrização da mucosa é definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 ou 1.

£ A manutenção da remissão clínica até a Semana 44 foi definida como pacientes em remissão clínica na linha de base de manutenção até a Semana 44 entre os pacientes em remissão clínica na linha de base da manutenção.

£ A remissão clínica livre de corticosteroides é definida como pacientes em remissão clínica e não recebendo corticosteroides na semana 44.

§ Remissão sustentada é definida como remissão parcial de Mayo em $\geq 80\%$ de todas as visitas anteriores à Semana 44 e em remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

¶ Remissão sintomática é definida como um subescore de Mayo de 0 a 1 relativo à da frequência de fezes e um subescore de sangramento retal de 0.

† A remissão de sintomas e a cicatrização da mucosa combinadas são definidas como um subescore de frequência de fezes de 0 ou 1, um subescore de sangramento retal de 0, e um subescore de endoscopia de 0 ou 1.

^a $p < 0.001$.

^b $p < 0.05$.

^c Nominalmente significativo ($p < 0.001$).

^d Nominalmente significativo ($p < 0.05$).

^e Não estatisticamente significativo.

O efeito benéfico do ustequinumabe na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e na manutenção, tanto em pacientes que falharam à terapia convencional mas não à terapia biológica, bem como naqueles que falharam pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa, incluindo em pacientes que não apresentaram resposta primária à terapia anti-TNF-alfa. Também foi observado um efeito benéfico na indução em pacientes que falharam em pelo menos uma terapia prévia com antagonista de TNF-alfa e vedolizumabe, entretanto, o número de pacientes nesse subgrupo era muito pequeno para obter conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução de ustequinumabe na Semana 16

Os pacientes tratados com ustequinumabe que não apresentaram resposta na Semana 8 da UNIFI-I receberam a administração subcutânea de 90 mg de ustequinumabe na Semana 8 (36% dos pacientes). Destes, 9% dos pacientes que foram inicialmente randomizados para a dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) atingiram remissão clínica e 58% apresentaram resposta clínica na Semana 16. Ao combinar os respondedores da Semana 16 com os respondedores iniciais, 80% dos pacientes randomizados na dose de indução recomendada (aproximadamente 6 mg/kg) no UNIFI-I atingiu uma resposta clínica e 18% atingiram a remissão clínica nas 16 semanas após o início do tratamento com ustequinumabe.

Os pacientes que não estavam em resposta clínica à indução de ustequinumabe na Semana 8 do UNIFI-I, mas que apresentaram resposta na Semana 16 (157 pacientes), foram incluídos na porção não randomizada do UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre esses pacientes, a maioria (62%) manteve a resposta e 30% atingiu a remissão na Semana 44.

Entre os indivíduos que foram randomizados para o uso de ustequinumabe, 77,6% dos pacientes obtiveram resposta clínica em 16 semanas. A proporção de indivíduos que obtiveram resposta clínica durante a indução foi menor para indivíduos que tinham histórico de insucesso biológico em comparação com aqueles que não tinham histórico de insucesso biológico (70,6% e 84,9%, respectivamente). As taxas gerais de remissão clínica de 18,8% foram observadas entre os indivíduos randomizados para ustequinumabe e foram menores para os indivíduos com histórico de insucesso biológico comparados àqueles que não tinham histórico de insucesso biológico.

Estudo de extensão

No UNIFI, pacientes que completaram o estudo até a Semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento em um estudo de extensão. Entre os 400 pacientes que iniciaram e foram tratados com ustequinumabe a cada 12 ou 8 semanas no estudo de extensão, a remissão sintomática foi geralmente mantida até a Semana 200 para pacientes que falharam na terapia convencional (mas não na

terapia biológica) e aqueles que falharam na terapia biológica, incluindo aqueles que falharam tanto na terapia com anti-TNF quanto com vedolizumabe.

Entre os pacientes que receberam 4 anos de tratamento com ustequinumabe e foram avaliados utilizando o Escore de Mayo completo na semana de manutenção 200, 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica, respectivamente.

A análise de segurança incluindo 457 pacientes (1289,9 pessoas-ano) acompanhados por até 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e 220 que foi comparável ao observado até a semana 44.

Não foram identificadas novas preocupações de segurança no estudo de extensão com até 4 anos de tratamento em pacientes com colite ulcerativa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como um subescore endoscópico de Mayo de 0 e foi observada partir da Semana 8 do UNIFI-I. Na Semana 44 do UNIFI-M, foi alcançado em 24% e 29% dos pacientes tratados com ustequinumabe a cada 12 ou 8 semanas, respectivamente, em comparação com 18% dos pacientes grupo placebo.

Cicatrização Histológica e Histo-Endoscópica da Mucosa

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

Um desfecho combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definida como pacientes com ambas cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na Semana 8 da UNIFI-I e na Semana 44 da UNIFI-M. Pacientes que receberam ustequinumabe na dose recomendada mostraram melhoras significativas no desfecho histo-endoscópico de cicatrização da mucosa na Semana 8 no grupo do ustequinumabe (18%) em comparação com o grupo do placebo (9%). Na Semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais pacientes em cicatrização histo-endoscópica da mucosa a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) de grupos ustequinumabe em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada à saúde

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada pelo Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), Questionários SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D). Na Semana 8 da UNIFI-I, os pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras significativamente maiores e clinicamente importantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D VAS, e no SF-36 Resumo do Escore do Componente Mental e SF-36 Resumo do Escore do Componente Físico, quando comparados ao placebo. Essas melhorias foram mantidas em pacientes tratados com ustequinumabe na UNIFI-M até a Semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada à saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi geralmente mantida durante a extensão até a Semana 200.

Os pacientes que receberam ustequinumabe experimentaram significativamente mais melhorias na produtividade do trabalho, avaliadas pelas maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da execução de atividades, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH, do que os pacientes que receberam placebo.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas à doença

Até a Semana 8 da UNIFI-I, as proporções de pacientes com hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi significativamente menor para os pacientes do grupo da dose recomendada de ustequinumabe (1,6%, 5/322) em comparação com os pacientes do grupo

placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido à cirurgias relacionadas a colite ulcerativa dos pacientes que receberam ustekinumabe na dose de indução recomendada comparado com 0,6% (2/319) dos pacientes no grupo placebo.

Até a Semana 44 da UNIFI-M, um número significativamente menor de hospitalizações relacionadas à colite ulcerativa foi observado em pacientes do grupo combinado de ustekinumabe (2,0%, 7/348) em comparação com os pacientes do grupo placebo (5,7%, 10/175). Uma quantidade numericamente menor de indivíduos no grupo do ustekinumabe (0,6%, 2/348) foi submetida às cirurgias relacionadas à colite ulcerativa comparado a pacientes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até a Semana 44.

Referências bibliográficas:

1. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, Johans J, Blank M, Rutgeerts P; Ustekinumab Crohn's Disease Study Group. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130-41.
2. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johans J, Guzzo C, Sands BE, Hanauer SB, Targan S, Rutgeerts P, Ghosh S, de Villiers WJ, Panaccione R, Greenberg G, Schreiber S, Lichtiger S, Feagan BG; CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.
3. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, Blank MA, Johans J, Gao LL, Miao Y, Adedokun OJ, Sands BE, Hanauer SB, Vermeire S, Targan S, Ghosh S, de Villiers WJ, Colombel JF, Tulassay Z, Seidler U, Salzberg BA, Desreumaux P, Lee SD, Loftus EV Jr, Dieleman LA, Katz S, Rutgeerts P; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-1960.

3. 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.

A IL-12 estimula as células “natural killer” (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFN γ). A IL-23 induz a via da célula auxiliar T17 (Th17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos saudáveis, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de IFN γ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na êntese em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da êntese.

Além disso, há evidência pré-clínica implicando a IL-23 e vias descendentes na erosão óssea e destruição óssea através do aumento do ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL), a qual ativa os osteoclastos.

Em pacientes com doença de Crohn, IL-12 e IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos. Isto é acompanhado por aumentos séricos dos níveis de IFN γ e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na doença de Crohn. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a doença de Crohn e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal.

Através da ligação às subunidades p40 compartilhadas da IL-12 e IL-23, **Stelara**[®] exerce seus efeitos clínicos na psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às células Th1 e Th17, que são fundamentais para a patologia destas doenças.

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.

Em pacientes com psoríase, **Stelara**[®] não teve efeito evidente sobre a porcentagem de populações de células imunológicas circulantes, incluindo os subgrupos de células T de memória e “naíves” (virgens) ou os níveis de citocinas 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 atingiu resposta PASI 75 na Semana 28 aumentou com o aumento dos níveis séricos de ustequinumabe na Semana 28.

Dentre os pacientes com peso menor ou igual a 100 kg recebendo dose de 45 mg e os pacientes com mais de 100 kg recebendo dose de 90 mg, 48% dos pacientes atingiram uma melhora clínica significativa, definida como uma melhora de pelo menos 50% no PASI (PASI 50), na Semana 4, e 83% dos pacientes atingiram na Semana 8.

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, o tratamento com **Stelara**[®] resultou em um decréscimo significativo nos marcadores inflamatórios incluindo proteína C reativa (PCR) e a calprotectina fecal. Reduções séricas de IFN γ e IL-17A, os quais são regulados pelas citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, foram observadas e mantidas em pacientes tratados com **Stelara**[®] até a Semana 44 em comparação ao placebo. A expressão de genes, tais como IL-12Rbeta1 e IL-23 foi reduzida nos tecidos inflamados do cólon de pacientes com doença de Crohn, que responderam ao tratamento com **Stelara**[®], enquanto não se observaram alterações significativas em pacientes tratados com placebo na Semana 6.

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.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ($t_{\text{máx}}$) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de $t_{\text{máx}}$ 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. Após a dose de indução intravenosa recomendada, o pico mediano de concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e 127,0 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa.

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. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi de 4,62 L em pacientes com doença de Crohn e 4,44 L em pacientes com colite ulcerativa.

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 média ($t_{1/2}$) do ustequinumabe foi de aproximadamente 3 semanas nos pacientes com colite ulcerativa, doença de Crohn, psoríase e/ou artrite psoriásica, variando de 15 a 32 dias em todos os estudos com psoríase e artrite psoriásica. Numa análise farmacocinética populacional do ustequinumabe, a depuração foi de 0,19 L/dia, enquanto a meia-vida foi de aproximadamente 19 dias em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa.

Linearidade da Dose

A exposição sistêmica do ustequinumabe (C_{\max} 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. Em pacientes com psoríase, 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).

Seguindo a dose de indução IV recomendada, o pico mediano da concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 µg/mL em pacientes com doença de Crohn e 127,0 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Iniciando na Semana 8, a dose de manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe foi administrada a cada 8 ou 12 semanas. A concentração de ustequinumabe no estado de equilíbrio foi alcançada no início da segunda dose da manutenção. Não houve acúmulo aparente na concentração sérica do ustequinumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 8 ou 12 semanas.

Seguindo a dose de manutenção subcutânea de 90 mg a cada 8 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 1,97 mcg/mL a 2,24 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e de 2,69 mcg/mL a 3,09 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Seguindo a dose de manutenção subcutânea de 90 mg a cada 12 semanas, as concentrações médias de vale no estado de equilíbrio variaram de 0,61 mcg/mL a 0,76 mcg/mL em pacientes com doença de Crohn e de 0,92 mcg/mL a 1,19 mcg/mL em pacientes com colite ulcerativa. Os níveis de ustequinumabe no vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas, foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação aos níveis de vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas.

Ajuste de dose

Em pacientes com doença de Crohn e colite ulcerativa, com base em dados observados e análises de farmacocinética populacional, indivíduos randomizados que perderam a resposta ao tratamento apresentaram concentrações séricas mais baixas de ustequinumabe

ao longo do tempo em comparação com indivíduos que não perderam resposta. Na doença de Crohn, o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para 90 mg a cada 8 semanas foi associado a um aumento nas concentrações séricas de ustequinumabe e acompanhado à um aumento na eficácia. Na colite ulcerativa, as simulações baseadas em modelo farmacocinético da população demonstraram que o ajuste da dosagem de 90 mg a cada 12 semanas para a cada 8 semanas resultaria em um aumento de 3 vezes nas concentrações de ustequinumabe no estado de equilíbrio. Além disso, com base em dados de ensaios clínicos em pacientes com colite ulcerativa, uma relação positiva entre exposição e resposta foi estabelecida entre as concentrações séricas e as resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa.

- **Impacto do Peso sobre a Farmacocinética**

As concentrações séricas do ustequinumabe foram afetadas pelo peso do paciente com psoríase. 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 usando dados de pacientes com psoríase, 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. Resultados semelhantes foram obtidos de uma análise de confirmação da farmacocinética da população usando dados de pacientes com artrite psoriásica.
- O efeito das comorbidades (história pregressa e atual de diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) na farmacocinética do ustequinumabe foi avaliado na análise farmacocinética populacional, usando dados de pacientes com psoríase. 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.
- 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 influenza) 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. A farmacocinética de ustequinumabe não foi impactada pela utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou exposição prévia a agentes anti-TNF-alfa em pacientes com artrite psoriásica; ou pelo uso de metotrexato, corticosteroides orais, 6-MP ou AZA em pacientes com artrite psoriásica ou doença de Crohn, ou pela exposição prévia a biológicos (ex. agentes anti-TNF-alfa e/ou vedolizumabe) em pacientes com colite ulcerativa.
- 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) (vide “Interações Medicamentosas”).
- Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição à cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando usados concomitantemente com ustequinumabe na dosagem recomendada aprovada em indivíduos com doença de Crohn (a

mesma dose da colite ulcerativa e maior do que a dose recomendada aprovada para psoríase em placas e artrite psoriásica) (vide “Interações Medicamentosas”).

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.

Insuficiência Hepática

Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com comprometimento da função hepática.

Pacientes idosos

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 ≥ 65 anos.

Outras populações

A farmacocinética do ustequinumabe foi geralmente comparável entre os pacientes asiáticos e não-asiáticos com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerativa.

A farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso de tabaco ou álcool.

Dados de Segurança Pré-Clinica

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 imunotoxicidade e segurança farmacológica cardiovascular. Nas avaliações histopatológicas não foram observadas alterações pré-neoplásicas.

Não houve efeitos adversos em macacos com exposições 179 vezes superiores às concentrações séricas máximas em seres humanos após 90 mg de injeção subcutânea semanal e 29 vezes superior à concentração sérica máxima em seres humanos após administração intravenosa de 6 mg/kg.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Estudos de carcinogenicidade não foram realizados com ustequinumabe devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a subunidade p40 das IL-12/23 de roedor.

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 ustekinumabe 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave ao ustekinumabe ou a qualquer um dos excipientes (vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

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

Infecções

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 têm sido observadas em pacientes recebendo **Stelara**[®].

Stelara[®] não deveria 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 por 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 (vide “Reações Adversas”).

Malignidades

Stelara[®] é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidades. Alguns pacientes que receberam **Stelara**[®] em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas (vide “Reações Adversas”).

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 não-melanoma (vide “Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade sistêmica e respiratória

Sistêmica

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 (vide “Reações Adversas”).

Respiratória

Casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia organizativa não infecciosa foram reportados durante a pós aprovação do uso de uestequinumabe. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispneia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi relatada melhora após a descontinuação do uestequinumabe e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. Se a infecção tiver sido excluída e o diagnóstico for confirmado, descontinue o uestequinumabe e institua o tratamento apropriado (vide “Reações Adversas”).

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais vivas 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 vivas 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 vacinas não vivas.

O tratamento em longo prazo com **Stelara**[®] não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Informe a seu paciente que, durante tratamento, o uso de vacinas exige avaliação do profissional de saúde.

Imunossupressão

Nos estudos em psoríase, a segurança e a eficácia de **Stelara**[®] em combinação aos agentes imunossupressores ou fototerapia não foram avaliadas. Nos estudos em doença de Crohn e colite ulcerativa, a segurança ou eficácia de **Stelara**[®] não pareceram ser influenciadas com o uso concomitante de imunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX)] ou corticosteroides. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e **Stelara**[®] ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

Exposição infantil in utero

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos in utero ao uestequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de uestequinumabe sejam indetectáveis no lactente (vide “Gravidez” e “Interações medicamentosas”). Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos de uestequinumabe no lactente forem indetectáveis.

Imunoterapia

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

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes Pediátricos

Nenhum estudo foi realizado em pacientes pediátricos com doença de Crohn ou colite ulcerativa.

Pacientes Idosos

Dos 6710 pacientes expostos a **Stelara**[®], um total de 353 tinha 65 anos ou mais (incluindo 58 com doença de Crohn e 34 pacientes com colite ulcerativa). Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora não tenham sido observadas diferenças gerais na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos em estudos clínicos em indicações aprovadas, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

Gravidez (Categoria B)

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos de desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{\text{máx}}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1 h da administração IV de 6mg/kg (vide “Dados de segurança pré-clínica”). Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

Os dados de um número moderado de gestações coletadas prospectivamente após exposição ao **Stelara**[®] com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um risco aumentado de malformações congênitas importantes no recém-nascido.

No geral, os dados de estudos observacionais, farmacovigilância e relatos de casos publicados e estudos de coorte não indicam um aumento no risco de malformações congênitas graves, padrão de anomalias maiores ou menores, aborto espontâneo ou resultados adversos nos bebês.

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. 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.

Stelara[®] deve ser administrado a mulheres grávidas somente se o benefício for claramente superior ao risco.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O uestequinumabe atravessa a placenta e foi detectado no soro de bebês nascidos de pacientes do sexo feminino tratados com uestequinumabe durante a gravidez. O impacto clínico disto é desconhecido, no entanto, o risco de infecção em bebês expostos in utero ao uestequinumabe pode aumentar após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a lactentes expostos in utero ao uestequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de uestequinumabe sejam indetectáveis no lactente. Se houver um benefício clínico claro para o lactente, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos de uestequinumabe no lactente forem indetectáveis.

Lactação

Dados limitados da literatura publicada sugerem que uestequinumabe é excretado no leite materno de humanos em uma quantidade muito pequena. Enquanto a exposição sistêmica ao lactante é esperada ser baixa, pois uestequinumabe é uma molécula grande e é degradada no trato gastrointestinal, não se sabe se **Stelara**[®] é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas em bebês em fase de amamentação com **Stelara**[®], deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

O efeito de **Stelara**[®] na fertilidade humana não foi avaliado. Em um estudo de toxicidade sobre a fertilidade feminina conduzido em camundongos, nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi identificado.

Não é conhecido se **Stelara**[®] pode afetar o potencial reprodutivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

CONTÉM: açúcar.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Esteja alerta quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Em caso de suspeita de dengue, ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico, a prescrição deste medicamento ou a manutenção do tratamento com ele deve ser reavaliada, devido a seu potencial hemorrágico.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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). Resultados de um estudo de fase I em indivíduos com doença de Crohn ativa sugerem que não são prováveis interações medicamentosas clinicamente relevantes. Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente ao **Stelara**[®]. São fornecidas recomendações para bebês expostos ao uestequinumabe in utero (vide “5. Advertências e Precauções”, “Gravidez, Lactação e Fertilidade”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (de 2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar.

Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

Se necessário, a solução de infusão diluída de **Stelara**[®] pode ser armazenada por até quatro horas à temperatura ambiente. Não congelar. Descartar qualquer porção não utilizada da solução para infusão.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

Stelara® 130 mg 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, incolor a amarelo claro, com pH de aproximadamente 6,0.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

A solução para infusão de **Stelara®** é destinada para o uso sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. Este só deve ser utilizado para a dose de indução intravenosa.

O tratamento com **Stelara®** deve ser iniciado com uma única dose intravenosa com base no peso corporal. A solução de infusão deve ser composta pelo número de frascos de **Stelara®** 130 mg como especificado na Tabela 3.

Tabela 3: Dose inicial intravenosa de Stelara®		
Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada	Número de frasco-ampola de 130 mg de Stelara®
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
^(a) Aproximadamente 6 mg/kg		

O tratamento de manutenção subcutânea, deve ser iniciado 8 semanas após a administração da dose de indução intravenosa. Para a posologia do regime subsequente de dosagem subcutânea, vide a bula de **Stelara®** solução injetável em seringa pré-preenchida (uso subcutâneo).

Imunomoduladores e/ou corticosteroides podem ser continuados durante o tratamento com **Stelara®**. Em pacientes que responderem ao tratamento com **Stelara®**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Se o tratamento para a doença de Crohn ou Colite Ulcerativa for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Para a posologia e modo de usar via subcutânea, verificar a bula do medicamento com as apresentações subcutâneas.

Instruções para uso, manipulação e descarte

- **Administração por infusão intravenosa**

Stelara[®] 130 mg frasco-ampola injetável deve ser utilizado apenas para infusão IV. A infusão intravenosa de **Stelara**[®] deve ser administrada por profissionais de saúde qualificados.

- Instruções para a diluição de Stelara[®] 130 mg para infusão IV (Doença de Crohn e Colite Ulcerativa)

A solução de **Stelara**[®] 130 mg deve ser diluída e preparada para infusão intravenosa por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

- 1) Calcular a dose e o número de frascos de **Stelara**[®] necessários com base no peso corpóreo do paciente (vide Tabela 3). Cada 26 mL do frasco-ampola de **Stelara**[®] contém 130 mg de uestequinumabe.
- 2) Retirar e em seguida descartar um volume da solução de 0,9% p/v de cloreto de sódio da bolsa de infusão de 250 mL, igual ao volume de **Stelara**[®] a ser adicionado (descartar 26 mL de cloreto de sódio para cada frasco-ampola de **Stelara**[®] necessário, para 2 frascos descartar 52 mL, para 3 frascos descartar 78 mL, para 4 frascos descartar 104 mL). Alternativamente, uma bolsa de infusão de 250 mL contendo solução de cloreto de sódio a 0,45% p/v pode ser usado.
- 3) Retirar 26 mL de **Stelara**[®] de cada frasco-ampola necessário e adicioná-lo à bolsa de infusão de 250 mL. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Misture delicadamente.
- 4) Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não a utilize se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas são observadas.
- 5) Administrar a solução diluída ao longo de um período de pelo menos uma hora. Uma vez diluída, a solução para infusão pode ser armazenada por até quatro horas antes da infusão.
- 6) Utilizar apenas um equipo de infusão com um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poro de 0,2 micrômetros).
- 7) Não infundir **Stelara**[®] concomitantemente a outros agentes pelo mesmo equipo de infusão intravenosa.
- 8) Cada frasco-ampola é para uso único e qualquer medicamento não utilizado deve ser descartado de maneira adequada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de uestequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com uestequinumabe não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência dos Estudos Clínicos em pacientes com Psoríase, artrite psoriásica, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao **Stelara**[®] em 14 estudos fase 2 e fase 3, em 6710 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, 1749 pacientes com doença de Crohn e 826 com colite ulcerativa nos estudos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao **Stelara**[®] apresentada na tabela a seguir.

Tabela 4: Exposição de longo prazo ao Stelara[®] em estudos clínicos fase 2 e fase 3	
Exposição	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 ano	3648 ^a
≥ 4 anos	2194 ^b
≥ 5 anos	1148 ^b

^a Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

^b Número de pacientes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn.

As reações adversas mais comuns (> 5%) nos períodos controlados dos estudos clínicos de todas as indicações de **Stelara**[®] foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de **Stelara**[®] foi semelhante em pacientes em todas as indicações.

A seguir é apresentado um resumo das Reações Adversas dos estudos clínicos para todas as indicações. A frequência dessas reações adversas foi baseada naquelas reações que ocorreram nos períodos iniciais controlados dos estudos clínicos. As reações adversas são classificadas por frequência, conforme apresentado a seguir:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia, mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Infecções e infestações: celulite, infecção dentária, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia.

Infecções

Em estudos controlados de pacientes de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, 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 de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a taxa de infecção foi de 1,36 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o **Stelara**[®] e 1,34 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o placebo. Infecções graves ocorreram nas taxas de 0,03 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o **Stelara**[®] (30 infecções graves em 930 pacientes por anos de acompanhamento) e 0,03 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com o placebo (15 infecções graves em 434 pacientes-anos de acompanhamento) (vide “Advertências e Precauções”).

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15227 pacientes-anos expostos ao **Stelara**[®] em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 anos para estudos de colite ulcerativa.

A taxa de infecções foi de 0,85 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com **Stelara**[®]. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com **Stelara**[®] (289 infecções graves em 15227 pacientes-anos de acompanhamento) e incluiu pneumonia, abscesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral.

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

Malignidade

No período controlado dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (1 paciente em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,23 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 434 pacientes-anos de acompanhamento). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (4 pacientes em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (2 pacientes em 433 pacientes-anos de acompanhamento).

Nos períodos controlados e não-controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15205 pacientes-anos expostos ao **Stelara**[®] em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 anos para estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 76 pacientes de 15205 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,50 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®]). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®]. A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com **Stelara**[®] foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,94 (intervalo de confiança de 95%: 0,73-1,18), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colo-retal, e de mama. A razão de pacientes com cânceres de pele de célula basal versus escamosa (3:1) é comparável com a razão esperada na população geral (vide “Advertências e Precauções”).

Reações de Hipersensibilidade e de Infusão

Durante os períodos controlados dos estudos clínicos de suporte para a formulação subcutânea de **Stelara**[®], erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em < 1% dos pacientes.

- Administração intravenosa

Nos estudos de indução intravenosa da doença de Crohn e colite ulcerativa, não foram relatados eventos de anafilaxia ou outras reações graves à infusão. Nos estudos para doença de Crohn, 2,4% de 466 pacientes tratados com placebo e 2,6% de 470 pacientes tratados com a dose recomendada de **Stelara**[®] relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão. Nos estudos para colite ulcerativa, 1,9% de 319 pacientes tratados com placebo e 0,9% de 320 pacientes tratados com a dose recomendada de **Stelara**[®] relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase e de outra doença, até 12,4% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impede a resposta clínica. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Nos estudos clínicos da doença de Crohn e colite ulcerativa, 2,9% e 4,6% dos pacientes, respectivamente, desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe quando tratados com ustequinumabe por

aproximadamente 1 ano. Nenhuma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos contra o ustequinumabe e as reações no local da aplicação foi observada.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência*.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária).

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório inferior.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$):

Distúrbios do sistema imune: reações graves de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia e angioedema).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica, vasculite de hipersensibilidade.

Reação muito rara ($< 1/10.000$):

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: pneumonia organizativa (vide “Advertências e Precauções”).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: pênfigoide bolhoso e lúpus eritematoso cutâneo.

* A frequência de reação adversa pós-comercialização é derivada da porção controlada por placebo de 11 estudos clínicos se as mesmas fossem observadas nesses estudos. Em contrapartida, estimou-se que seriam mais baixas do que certa frequência considerando a exposição nos 11 estudos clínicos nos quais a reação adversa não foi observada.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. 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.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1236.3394

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino - CRF-SP nº 57.310

Produzido por:

Cilag AG - Schaffhausen -Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - São José dos Campos -Brasil

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo - SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Innovative Medicine
InfoCenter

InfocenterBR@its.jnj.com
0800 701 1851

® Marca Registrada

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/09/2025.



CCDS 2403

EUPI 2412

VPS_IV TV 14.0