

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

STELARA 130 mg concentrato per soluzione per infusione

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1 $\kappa$  interamente umano, che lega interleuchina (IL)-12/23, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino, usando la tecnologia di DNA ricombinante.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Concentrato per soluzione per infusione

La soluzione è limpida, da incolore a giallo chiaro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

#### Malattia di Crohn

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

#### Colite ulcerosa

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

#### Posologia

#### Malattia di Crohn e colite ulcerosa

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

Tabella 1 Dose endovenosa iniziale di STELARA

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

<sup>a</sup> Approssimativamente 6 mg/kg

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

#### *Anziani (≥ 65 anni)*

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

#### *Insufficienza renale ed epatica*

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

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### Modo di somministrazione

STELARA 130 mg è esclusivamente per uso endovenoso. Deve essere somministrato in un periodo di almeno un'ora.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

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

#### Infezioni

Ustekinumab può aumentare il rischio di contrarre infezioni e di riattivare quelle latenti.

In alcuni studi clinici, sono state osservate gravi infezioni batteriche, fungine e virali nei pazienti in terapia con STELARA (vedere paragrafo 4.8).

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

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

pazienti che sono in terapia con STELARA, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.

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

### Neoplasie

Gli immunosoppressori come ustekinumab possono aumentare il rischio di insorgenza di neoplasie. Alcuni pazienti, cui è stato somministrato STELARA in corso di studi clinici, hanno sviluppato neoplasie cutanee e non cutanee (vedere paragrafo 4.8).

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

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

### Reazioni di ipersensibilità sistemica e respiratoria

#### *Sistemica*

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

#### *Respiratoria*

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

### Vaccinazioni

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

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

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

#### Terapia immunosoppressiva concomitante

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

#### Immunoterapia

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

#### Gravi condizioni della pelle

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

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (≥ 65 anni)*

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

#### Contenuto di sodio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

I vaccini vivi non devono essere somministrati contemporaneamente a STELARA (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Donne potenzialmente fertili

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

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

Non è noto se ustekinumab sia escreto nel latte materno. Alcuni studi clinici condotti sugli animali hanno evidenziato l'escrezione di bassi livelli di ustekinumab nel latte materno. Non è noto se ustekinumab sia assorbito a livello sistemico dopo l'ingestione. Data la capacità di ustekinumab di scatenare reazioni avverse nei lattanti, la decisione se interrompere l'allattamento al seno durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione, o la somministrazione della terapia con STELARA deve essere presa prendendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio del trattamento con STELARA per la madre.

##### Fertilità

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

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni con ustekinumab (> 5%) nelle fasi controllate degli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti sono state nasofaringite e mal di testa. La maggior parte è stata ritenuta lieve e non è stato necessario interrompere la terapia oggetto di studio.

Le reazioni avverse più gravi che sono state riportate con STELARA sono reazioni di ipersensibilità gravi inclusa l'anafilassi (vedere paragrafo 4.4). Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile per i pazienti con psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa.

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

La Tabella 2 riporta una lista delle reazioni avverse riscontrate negli studi clinici sulla psoriasi, sull'artrite psoriasica, sulla malattia di Crohn e sulla colite ulcerosa negli adulti, così come le reazioni avverse riportate durante l'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse al farmaco sono state elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per frequenza, utilizzando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 - Lista delle reazioni avverse

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza: reazione avversa</b>
Infezioni e infestazioni	Comune: infezioni delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, sinusite Non comune: cellulite, infezioni dentali, herpes zoster, infezioni delle vie respiratorie inferiori, infezioni virali delle vie respiratorie superiori, infezione micotica vulvovaginale
Disturbi del sistema immunitario	Non comune: reazioni di ipersensibilità (inclusi rash, orticaria) Raro: reazioni di ipersensibilità gravi (inclusi anafilassi, angioedema)
Disturbi psichiatrici	Non comune: depressione
Patologie del sistema nervoso	Comune: capogiri, cefalea Non comune: paralisi facciale
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune: dolore orofaringeo Non comune: congestione nasale Raro: alveolite allergica e polmonite eosinofila Molto raro: polmonite organizzata*
Patologie gastrointestinali	Comune: diarrea, nausea, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune: prurito Non comune: psoriasi pustolosa, esfoliazione della pelle, acne Raro: dermatite esfoliativa
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune: lombalgia, mialgia, artralgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune: affaticamento, eritema nel sito di iniezione, dolore nel sito di iniezione Non comune: reazioni nel sito di iniezione (compresi emorragia, ematoma, indurimento, gonfiore e prurito), astenia

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

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Infezioni

In alcuni studi controllati con placebo, condotti in pazienti affetti da psoriasi, artrite psoriasica, malattia di Crohn e colite ulcerosa, la frequenza di infezione o di infezione grave è stata analoga fra i pazienti trattati con ustekinumab e quelli trattati con placebo. Nella fase di trattamento con placebo in questi studi clinici, la frequenza di infezione è stata 1,36 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti in terapia con ustekinumab e 1,34 in quelli che hanno ricevuto placebo. Casi di infezioni gravi si sono

verificati nella misura di 0,03 per anno-paziente di *follow-up* nei pazienti trattati con ustekinumab (30 infezioni gravi in 930 anni-paziente di *follow-up*) e di 0,03 in pazienti trattati con placebo (15 infezioni gravi in 434 anni-paziente di *follow-up*) (vedere paragrafo 4.4).

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

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

### Neoplasie

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

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

### Reazioni di ipersensibilità e da infusione

Negli studi di induzione endovenosa nella malattia di Crohn e nella colite ulcerosa non sono stati riportati eventi di anafilassi o altre reazioni gravi a seguito della somministrazione della singola dose per via endovenosa. In questi studi, il 2,2% dei 785 pazienti trattati con placebo e l'1,9% dei 790 pazienti trattati con la dose raccomandata di ustekinumab hanno riportato eventi avversi verificatisi durante o entro un'ora dall'infusione.

### Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici a partire dai 6 anni di età con psoriasi a placche.

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



### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

### Meccanismo d'azione

Ustekinumab è un anticorpo monoclonale IgG1 $\kappa$  interamente umano che lega con specificità la proteina p40, subunità condivisa delle interleuchine (IL)-12 e IL-23, citochine umane. Ustekinumab inibisce l'attività biologica di IL-12 e di IL-23 umane, impedendo il legame di p40 con la proteina recettoriale IL-12R $\beta$ 1 espressa sulla superficie delle cellule immunitarie. Ustekinumab non può legarsi a IL-12 o a IL-23 che sono già legate ai recettori IL-12R $\beta$ 1 presenti sulla superficie cellulare. Quindi, è improbabile che ustekinumab contribuisca alla citotossicità complemento-mediata o anticorpo-mediata delle cellule con i recettori di IL-12 e/o IL-23. IL-12 e IL-23 sono citochine eterodimeri secrete da cellule attivate presentanti l'antigene, come macrofagi e cellule dendritiche ed entrambe le citochine partecipano all'attività immunitaria; IL-12 stimola le cellule *natural killer* (NK) e conduce la differenziazione delle cellule T CD4+ verso il fenotipo T *helper* 1 (Th1), IL-23 induce il *pathway* del T *helper* 17 (Th17). Tuttavia, la regolazione anomala di IL-12 e IL-23 è stata associata a patologie immuno-mediate, come la psoriasi, l'artrite psoriasica, la malattia di Crohn e la colite ulcerosa.

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

Nei pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, il trattamento con ustekinumab ha comportato una diminuzione degli indici infiammatori tra cui la proteina C-reattiva (PCR) e la calprotectina fecale durante la fase di induzione; tale riduzione è stata poi conservata per tutta la fase di mantenimento.

### Immunizzazione

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

## Efficacia clinica

### Malattia di Crohn

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

Gli studi di induzione hanno coinvolto 1.409 pazienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640).

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

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

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

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

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

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

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

Risposta 70 punti è definita come riduzione dell'indice CDAI di almeno 70 punti

\* fallimenti anti-TNF $\alpha$

\*\* fallimenti della terapia convenzionale

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

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

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

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

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

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

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

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

<sup>‡</sup> I pazienti che hanno fallito la terapia convenzionale, ma non la terapia anti-TNF  $\alpha$

<sup>§</sup> I pazienti che sono refrattari/intolleranti agli anti-TNF  $\alpha$

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> nominalmente significativa (p < 0,05)

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

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

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

In IM-UNITI, i pazienti che avevano completato lo studio fino alla settimana 44 erano idonei a continuare il trattamento in un'estensione di studio. Tra i pazienti che hanno preso parte all'estensione dello studio, la remissione e la risposta clinica sono state generalmente mantenute durante la settimana 92 sia per i pazienti che avevano fallito le terapie con anti-TNF e sia per coloro che avevano fallito le terapie convenzionali.

Non sono state riscontrate problematiche di sicurezza in questa estensione dello studio con un massimo di 2 anni di trattamento nei pazienti con malattia di Crohn.

#### *Endoscopia*

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

#### *Risposta nella malattia fistolizzante*

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

#### *Qualità della vita correlata alla salute*

La qualità della vita correlata alla salute è stata valutata mediante l'Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ) e il questionario SF-36. Alla settimana 8, i pazienti trattati con ustekinumab hanno mostrato miglioramenti clinici maggiori e statisticamente significativi dell'indice totale IBDQ e SF-36 Mental Component Summary Score sia in UNITI-1 ed UNITI-2, e SF-36 Physical Component Summary Score in UNITI-2, rispetto al placebo. Questi miglioramenti sono stati generalmente mantenuti meglio nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio IM-UNITI fino alla settimana 44 rispetto al placebo. Il miglioramento della qualità della vita correlata alla salute è stato generalmente mantenuto durante l'estensione fino alla settimana 92.

#### Colite ulcerosa

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

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

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

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

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

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

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

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

- £ Dose infusione di ustekinumab usando il regime di dosaggio basato sul peso specificato nella *Tabella 1*.
- \* La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo  $\leq 2$  punti senza sotto-punteggi individuali  $> 1$ .
- § La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di  $\geq 30\%$  e  $\geq 3$  punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale  $\geq 1$  rispetto al basale oppure un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.
- ¥ Un antagonista di TNF $\alpha$  e/o vedolizumab.
- † La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.
- ‡ La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.
- ‡ La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.
- <sup>a</sup>  $p < 0,001$
- <sup>b</sup> Nominalmente significativo ( $p < 0,001$ )
- <sup>c</sup> Nominalmente significativo ( $p < 0,05$ )

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

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

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

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

- 
- \* Dopo risposta a ustekinumab EV.
  - \*\* La remissione clinica è definita come un punteggio Mayo  $\leq 2$  punti senza sotto-punteggi individuali  $> 1$ .
  - § La risposta clinica è definita come una riduzione del punteggio Mayo di  $\geq 30\%$  e  $\geq 3$  punti rispetto al basale, con una riduzione del sotto-punteggio di sanguinamento rettale  $\geq 1$  rispetto al basale o un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 o 1.
  - ¥ Un antagonista di TNF $\alpha$  e/o vedolizumab.
  - † La guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio Mayo endoscopico pari a 0 o 1.
  - £ Il mantenimento della remissione clinica fino alla Settimana 44 è definito come il numero di pazienti in remissione clinica fino alla Settimana 44 tra i pazienti in remissione clinica al basale di mantenimento.
  - € La remissione clinica in assenza di corticosteroidi è definita come il numero di pazienti in remissione clinica che non assumevano corticosteroidi alla Settimana 44.
  - l La remissione duratura è definita come una remissione Mayo parziale  $\geq 80\%$  di tutte le visite precedenti la Settimana 44 e in remissione Mayo parziale all'ultima visita (Settimana 44).
  - ‡ La remissione sintomatica è definita come un sotto-punteggio Mayo relativo alla frequenza di evacuazioni pari a 0 o 1 e un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0.
  - ‡ La combinazione di remissione sintomatica e guarigione mucosale è definita come un sotto-punteggio di frequenza delle evacuazioni pari a 0 o 1, un sotto-punteggio di sanguinamento rettale pari a 0 e un sotto-punteggio endoscopico pari a 0 o 1.
  - a  $p < 0,001$
  - b  $p < 0,05$
  - c Nominalmente significativo ( $p < 0,001$ )
  - d Nominalmente significativo ( $p < 0,05$ )
  - e Non statisticamente significativo

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

#### *Responders all'induzione con ustekinumab alla Settimana 16*

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

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

#### *Normalizzazione endoscopica*

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

#### *Guarigione mucosale istologica e isto-endoscopica*

La guarigione mucosale (definita come presenza di infiltrato di neutrofili in  $< 5\%$  delle cripte, assenza di distruzione delle cripte e assenza di erosioni, ulcerazioni o tessuto di granulazione) è stata valutata alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I e alla Settimana 44 dello studio UNIFI-M. Alla Settimana 8, dopo un'unica dose di induzione per via endovenosa, percentuali significativamente maggiori di pazienti nel gruppo a dose raccomandata hanno raggiunto la guarigione istologica (36%) rispetto ai pazienti nel gruppo placebo (22%). Alla Settimana 44, il mantenimento di questo effetto è stato

osservato con un numero significativamente maggiore di pazienti in guarigione istologica nei gruppi trattati con ustekinumab ogni 12 settimane (54%) e ogni 8 settimane (59%) rispetto al placebo (33%).

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

#### *Qualità della vita correlata alla salute*

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

Alla Settimana 8 dello studio UNIFI-I, i pazienti trattati con ustekinumab mostravano miglioramenti significativamente maggiori e di rilevanza clinica nel punteggio IBDQ totale, nell'EQ-5D e nella relativa Scala analogico visiva (VAS), nell'SF-36 Mental Component Summary Score e nell'SF-36 Physical Component Summary Score rispetto al placebo. Questi miglioramenti si sono mantenuti nei pazienti trattati con ustekinumab nello studio UNIFI-M fino alla Settimana 44.

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

#### *Ricoveri e interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa (CU)*

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

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

#### Immunogenicità

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

#### *Popolazione pediatrica*

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



## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Non è noto il processo metabolico esatto di ustekinumab.

### Eliminazione

La *clearance* (CL) sistemica mediana in pazienti con psoriasi dopo un'unica somministrazione per via endovenosa era compresa fra 1,99 e 2,34 mL/die/kg.

L'emivita mediana ( $t_{1/2}$ ) di ustekinumab è stata approssimativamente 3 settimane nei pazienti con colite ulcerosa, malattia di Crohn, psoriasi e/o artrite psoriasica, rimanendo compresa fra 15 e 32 giorni in tutti gli studi sulla psoriasi e sull'artrite psoriasica.

### Linearità della dose

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

### Popolazioni speciali

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi a pazienti affetti da disfunzione renale o epatica.

Non sono stati condotti studi clinici specifici con ustekinumab per via endovenosa nei pazienti anziani o pediatrici.

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

### Regolazione degli enzimi del CYP450

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

I livelli delle dosi negli studi condotti sugli animali erano fino a circa 45 volte più alti della dose equivalente più elevata che si intendeva somministrare a pazienti affetti da psoriasi. Nelle scimmie

questi livelli si sono tradotti in concentrazioni sieriche di picco che erano superiori di 100 volte o più a quelle osservate nell'uomo.

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

EDTA sale disodico diidrato

L-istidina

L-istidina monidrocloreidrato monoidrato

L-metionina

Polisorbato 80

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

Non congelare.

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

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

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

Diluizione:

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

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

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

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

EU/1/08/494/005

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 Gennaio 2009

Data del rinnovo più recente: 19 Settembre 2013

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**20 Gennaio 2020**

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