IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Stelara® solução injetável

ustequinumabe

APRESENTAÇÕES

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável 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 AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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 médicas 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 tem contraindicações para tais terapias.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Stelara® é um anticorpo monoclonal $IgG1_{\kappa appa}$ 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 a IL-12 nem a IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que **Stelara®** contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou anticorpo da célula que tem o receptor. A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. 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 (IFNγ). 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 sadios, 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 INFγ 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 aumento sérico dos níveis de IFNγ 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 Th1 e Th17, que são fundamentais pra a patologia destas doenças.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso de **Stelara®** não é indicado para pessoas com hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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 de **Stelara®**. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de **Stelara®** em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem **Stelara®** devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os pacientes devem ser orientados a procurar ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e **Stelara®** não deve ser administrado até a resolução da infecção (vide “Quais os males que este medicamento pode causar?”).

Malignidades

Stelara® é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidade. Alguns pacientes que receberam **Stelara®** em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas (vide “Quais os males que este medicamento pode causar?”).

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.

Reações de hipersensibilidade

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

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com **Stelara®**.

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

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

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

Imunossupressão

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*

Stelara® pode passar para o seu leite materno em uma quantidade muito baixa. Se você usou **Stelara®** enquanto estava grávida, avise seu médico antes do seu bebê receber qualquer vacina, incluindo vacinas "vivas" (por exemplo vacina BCG, utilizada para prevenir tuberculose, vacina para rotavírus ou qualquer outra vacina "viva").

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.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos

Não foram conduzidos estudos específicos de **Stelara®** em pacientes pediátricos com doença de Crohn ou colite ulcerativa.

Pacientes idosos

Dos 6709 pacientes expostos a **Stelara®**, um total de 340 tinha 65 anos ou mais (183 pacientes com psoríase, 65 pacientes com artrite psoriásica, 58 pacientes 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, no geral, não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos e nos estudos clínicos das 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.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez, Amamentação e Fertilidade

Gravidez

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos no desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{máx}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1h da administração IV de 6 mg/kg. Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

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

Não é conhecido se **Stelara®** pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de reprodução. **Stelara®** deve ser administrado a mulheres grávidas somente se o benefício for claramente superior ao risco.

Amamentação

Poucos dados da literatura sugerem que **Stelara®** é excretado no leite materno de humanos em uma quantidade muito baixa. 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.

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.

Interações medicamentosas

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

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados em um estudo in vitro utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não

alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4). Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente.

Vacinas de microrganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente a **Stelara®**.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Se necessário, a solução da 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.

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.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dosagem

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 1.

Tabela 1: Dose inicial intravenosa de Stelara®

Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	**Dose Recomendada[a]**	**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 responderam ao tratamento com **Stelara®**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Para a doença de Crohn, se o tratamento 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 1). Cada 26 mL do frasco-ampola de **Stelara®** contém 130 mg de ustequinumabe.
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).
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) Inspecionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não a utilize se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas.
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.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento de seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de uma dose, contate seu médico. Não se recomenda o uso de dose duplicada para compensar uma dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de ustequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com ustequinumabe 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 e/ou Artrite Psoriásica, Doença de Crohn e colite ulcerativa

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao **Stelara®** em 12 estudos fase 2 e fase 3, em 6709pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite posriásica e 1749 pacientes com doença de Crohn e 825 com colite ulcerativa nos estudos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao **Stelara®** apresentada na tabela a seguir.

Tabela 2: Exposição de longo prazo ao Stelara® em estudos clínicos fase 2 e fase 3

Exposição	**Número de pacientes**
6 meses	4577[a]
1 ano	3253[a]
≥ 4 anos	1482[b]
≥ 5 anos	838[b]

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

[b] Número de pacientes com psoríase.

As reações adversas mais comuns (>5%) nos períodos controlados dos estudos clínicos de todas as indicações de **Stelara®** foram nasofaringite e cefaleia (dor de cabeça). A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de **Stelara®** foi semelhante em pacientes com 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 (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

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 (dor na região lombar), mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações).

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação (vermelhidão na pele), dor no local da aplicação.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

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 (fraqueza).

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 **Stelara®** e os tratados com 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 dos pacientes tratados com **Stelara®** e 1,34 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com placebo. Infecções graves ocorreram nas taxas de 0,03 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com **Stelara®** (30 infecções graves em 930 pacientes por anos de acompanhamento) e 0,03 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com placebo (15 infecções graves em 434 pacientes-anos de acompanhamento) (vide "Quais males este medicamento pode me causar?").

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de todas as indicações incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando uma exposição de 11581 pacientes-anos em 6709 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,0 anos; sendo 1,1 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 1,0 ano para os estudos de colite ulcerativa. A taxa de infecção foi de 0,91 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 o **Stelara®** (199 infecções graves em 11581 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 o 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 11561 pacientes-anos de exposição em 6709 pacientes, a mediana de

acompanhamento foi de 1,0 ano; sendo 1,1 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 1,0 ano para estudos de colite ulcerativa.Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 62 pacientes de 11561 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,54 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 = 0,93 (intervalo de confiança de 95%: 0,71 - 1,20), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, colo-retal, melanoma e de mama. A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,49 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara®** (56 pacientes de 11545 pacientes-anos de acompanhamento). 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 "Quais males este medicamento pode me causar?").

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 outra doença, até 12,4% dos pacientes tratados com o **Stelara®** desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impediu a resposta clínica. 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 (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

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

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas graves (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.

OBS: 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.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Doses únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais

ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS - 1.1236.3394

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

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

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

Fabricado por:

Cilag AG - Schaffhausen -Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos - SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC
0800 701 1851
www.janssen.com.br

® Marca Registrada

USO RESTRITO A HOSPITAIS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2022.

CCDS 2204

VP IV TV 7.0