

**STELARA 45 mg, STELARA 90 mg,
SOLUTION INJECTABLE EN SERINGUE PRE-REMPLEIE
Ustekinumab**

FORMES ET PRESENTATIONS

STELARA, solution injectable en seringue pré-remplie.

STELARA® 45 mg : seringue préremplie de 0,5 ml (45 mg), boîte de 1.

STELARA® 90 mg : seringue préremplie de 1 ml (90 mg), boîte de 1.

STELARA est fourni sous forme d'une solution stérile dans une seringue à usage unique avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protège aiguille en caoutchouc naturel (un dérivé du latex). La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille.

COMPOSITION

Principe actif :

STELARA 45 mg: Ustekinumab* 45 mg. Chaque seringue pré-remplie à utilisation unique contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml.

STELARA 90 mg: Ustekinumab* 90 mg. Chaque seringue pré-remplie à utilisation unique contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml.

* Ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ anti interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome en utilisant une technique d'ADN recombinant.

Excipients:

Saccharose, L-histidine (sous forme de L-histidine et Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté), Polysorbate 80, Eau pour préparations injectables.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Psoriasis en plaques

STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA) (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Rhumatisme psoriasique (RP)

STELARA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

STELARA est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement du psoriasis ou du rhumatisme psoriasique.

Posologie

Psoriasis en plaques

La posologie recommandée de STELARA est d'une dose initiale de 45 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Patients de poids > 100 kg

Pour les patients ayant un poids > 100 kg la dose initiale est de 90 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez ces patients, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques, Tableau 4).

Rhumatisme psoriasique (RP)

La posologie recommandée de STELARA est d'une dose initiale de 45 mg administrée par voie sous-cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Il est possible d'utiliser 90 mg chez les patients ayant un poids > 100 kg.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Insuffisance rénale et hépatique

STELARA n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de STELARA chez les enfants, n'ont pas été évaluées.

Mode d'administration

STELARA est destiné à l'injection sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter STELARA si leur médecin l'estime approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi approprié des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la quantité prescrite de STELARA selon les instructions mentionnées dans la notice. Des instructions détaillées pour l'administration sont mentionnées dans la notice.

Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique Précautions particulières d'élimination et de manipulation.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Liste des excipients.
Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active ; voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Infections

L'ustekinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections et réactiver des infections latentes. Lors des études cliniques, de graves infections bactériennes, fongiques et virales ont été observées chez des patients recevant STELARA (voir rubrique Effets indésirables).

Des précautions doivent être prises avant l'utilisation de STELARA chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique Contre-indications).

Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être dépistés pour la tuberculose. STELARA ne doit pas être donné à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique Contre-indications). Le traitement d'une tuberculose latente doit être initié avant l'administration de STELARA. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de STELARA chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active et pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant STELARA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après traitement.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. Si un patient développe une infection grave, le patient devra être étroitement surveillé et STELARA ne devra pas être administré avant la guérison de l'infection.

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité. Certains patients qui ont reçu STELARA dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique Effets indésirables).

Il n'existe pas d'étude chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients qui ont continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne sous STELARA. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'on envisage un traitement de ces patients par STELARA.

Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer cutané non-mélanome, en particulier ceux âgés de plus de 60 ans, ceux avec des antécédents médicaux de traitements prolongés par immunosuppresseurs ou ceux ayant des antécédents de traitement par puvathérapie (voir rubrique Effets indésirables).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la commercialisation, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioedèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité grave, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de STELARA doit être immédiatement interrompue (voir rubrique Effets indésirables).

Hypersensibilité au latex

Le protège aiguille de la seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel (un dérivé du latex), qui peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au latex.

Vaccinations

Il est recommandé que les vaccins vivants viraux et bactériens (tel que Bacille de Calmette-Guérin (BCG)) ne soient pas administrés de manière concomitante à STELARA. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients qui ont reçu récemment un traitement par un vaccin vivant viral ou bactérien. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par vaccins vivants chez les patients recevant STELARA. Avant toute vaccination par un traitement vivant viral ou bactérien, le traitement par STELARA doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les prescripteurs doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit des vaccins spécifiques pour toute information supplémentaire ou conseils sur l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs après vaccination.

Les patients recevant STELARA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants. Le traitement au long cours par STELARA ne réprime pas la réponse immunitaire humorale aux vaccins pneumococcique polysaccharidique et anti-tétanique (voir rubrique Propriétés pharmacodynamiques).

Traitement immunosuppresseur concomitant

Lors des études conduites chez les patients atteints de psoriasis, la tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec des immunosuppresseurs y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Lors des études conduites chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la tolérance et l'efficacité de STELARA. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec STELARA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Immunothérapie

STELARA n'a pas été évalué chez des patients qui ont été désensibilisés pour leur allergie. On ne sait pas si STELARA peut interférer avec un traitement de désensibilisation pour allergie.

Affections graves de la peau

Chez les patients atteints de psoriasis, une érythrodermie a été rapportée à la suite d'un traitement par ustekinumab (voir rubrique Effets indésirables). Dans le cadre de l'évolution naturelle de leur maladie, les patients atteints de psoriasis en plaques peuvent développer un psoriasis érythrodermique avec des symptômes pouvant être cliniquement indifférenciables d'une érythrodermie. Dans le cadre du suivi des patients atteints de psoriasis, les médecins doivent être vigilants en cas de symptômes de psoriasis érythrodermique ou d'érythrodermie. Si ces symptômes apparaissent, une thérapie appropriée doit être instaurée. STELARA doit être arrêté en cas de suspicion de réaction médicamenteuse.

Populations spécifiques

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la tolérance n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes, cependant le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence doit être envisagée pendant le traitement des sujets âgés.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES FORMES D'INTERACTION

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Dans les analyses pharmacocinétiques réalisées sur la population de patients des études de phase III, l'effet des médicaments concomitants les plus souvent utilisés chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients ($> 5\%$ de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée. La pharmacocinétique de l'ustekinumab n'a pas été modifiée par l'utilisation concomitante de MTX, d'AINS et de corticostéroïdes oraux, ou par une exposition préalable à des anti-TNF- α , chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Les résultats d'une étude in vitro ne suggèrent pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients recevant de manière concomitante des substrats du CYP450 (voir rubrique Propriétés pharmacocinétiques).

Lors des études cliniques conduites chez les patients atteints de psoriasis, la tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec des immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. Lors des études cliniques conduites chez les patients atteints de

rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la tolérance et l'efficacité de STELARA (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et au moins pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Grossesse

Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la mise bas ou le développement post-natal (voir rubrique Données de sécurité préclinique). Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser STELARA pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ustekinumab est excrété dans le lait maternel humain. Des études effectuées chez l'animal ont montré une faible excrétion de l'ustekinumab dans le lait maternel. On ne sait pas si l'ustekinumab passe dans la circulation systémique après son ingestion. A cause du risque potentiel d'effets délétères de l'ustekinumab chez les enfants allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement ou l'arrêt du traitement par STELARA doivent être réévalués, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par STELARA pour la femme.

Fertilité

L'effet de l'ustekinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique Données de sécurité préclinique).

EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUITE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :

Stelara n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

EFFETS INDESIRABLES

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%), dans les phases contrôlées des études cliniques conduites chez les patients adultes atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, avec l'ustekinumab étaient rhinopharyngite, maux de têtes et infection des voies respiratoires supérieures. La plupart ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement étudié. Les effets indésirables les plus graves rapportés avec STELARA sont des réactions d'hypersensibilité sévères incluant l'anaphylaxie (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Tableau des effets indésirables

Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous pour des patients adultes, sont issues de 7 études contrôlées de phase 2 et de phase 3 incluant 4 135 patients atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, dont 3 256 patients traités par ustekinumab pendant au moins

6 mois, 1 482 pendant au moins 4 ans et 838 pendant au moins 5 ans.

Le tableau 3 liste les effets indésirables survenus au cours des études cliniques chez l'adulte dans le psoriasis et dans le rhumatisme psoriasique, ainsi que ceux rapportés depuis la commercialisation. Les effets indésirables sont classés par Système Organe Classe et par fréquence en utilisant les catégories suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables au cours des études cliniques dans le psoriasis et depuis la commercialisation

Système Organe Classe	Fréquence : Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent : Infections dentaires, infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Peu fréquent : Cellulite, zona, infection virale des voies respiratoires supérieures
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent: Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: Réactions d'hypersensibilité graves (incluant anaphylaxie, angioedème)
Affections psychiatriques	Peu fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée Peu fréquent : Paralysie faciale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur oropharyngée Peu fréquent : Congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée, nausée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux, desquamation cutanée Rare : Erythrodermie
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit)

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans les études contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées versus placebo des études cliniques chez les patients présentant un psoriasis et chez les patients présentant un rhumatisme psoriasique, le taux d'infections a été de 1,27 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab et de 1,17 dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab (5 infections graves chez 616 patient-années) et de 0,01 dans le groupe placebo (4 infections graves chez 287 patient-années) (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis et dans le rhumatisme psoriasique, représentant 9 848 patient-années d'exposition chez 4 135 patients, le suivi médian était de 1,1 années ; 3,2 années pour les études dans le psoriasis et 1,0 année pour les études dans le rhumatisme psoriasique. Concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 0,86 par patient-année de suivi et celle des infections graves de 0,01 par patient- année (107 infections graves chez 9 848 patient-années), les infections graves rapportées comprenaient des diverticulites, cellulites, pneumonies, septicémies, appendicites et cholecystites.

Dans les études cliniques, les patients présentant une tuberculose latente traitée de manière concomitante par l'isoniazide n'ont pas développé de tuberculose.

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées versus placebo des études cliniques dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers cutanés non-mélanome a été de 0,16 pour 100 patient-années dans le groupe de patients ustekinumab (1 patient sur 615 patient- années) versus 0,35 dans le groupe placebo (1 patient sur 287 patient-années). L'incidence des cancers cutanés non-mélanome a été de 0,65 par 100 patient-années dans le groupe traité par l'ustekinumab (4 patients sur 615 patient-années) et de 0,70 dans le groupe placebo (2 patients sur 287 patient-années).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, représentant 9 848 patient-années d'exposition chez 4 135 patients, le suivi médian était de 1,1 années ; 3,2 années pour les études dans le psoriasis et 1,0 année pour les études dans rhumatisme psoriasique. Des tumeurs malignes, excluant les cancers cutanés non-mélanome ont été rapportées chez 55 patients sur 9 830 patient-années de suivi (incidence de 0,56 pour 100 patients- année de suivi pour les patients traités par ustekinumab). Ce taux de tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par ustekinumab était comparable à celui attendu dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,92 [intervalle de confiance à 95% : 0,69, 1,20], ajusté à l'âge, au sexe et à l'ethnie). Les tumeurs malignes les plus fréquemment rapportées, autre que le cancer cutané non-mélanome étaient des cancers de la prostate, des mélanomes, des cancers colorectaux et du sein.

L'incidence des cancers cutanés non-mélanome était de 0,50 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (49 patients sur 9 815 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer basocellulaire versus spinocellulaire (4 :1) est comparable à celui attendu dans la population générale (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des phases contrôlées des études cliniques de l'ustekinumab dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, des rash et des urticaires ont été observés chez < 1% des patients (voir rubrique Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Immunogénicité

Lors des essais cliniques, moins de 8% des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab. Aucune association apparente n'a été observée entre le développement des anticorps dirigés contre l'ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection. La majorité des patients qui étaient anticorps anti-ustekinumab positifs avait des anticorps neutralisants. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients anticorps anti- ustekinumab positifs; cependant, la présence d'anticorps ne préjugait pas de la réponse clinique.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté.

SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 6 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans qu'une dose limite toxique n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de dépister tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

PHARMACODYNAMIE

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine, Code ATC : L04AC05.

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 γ entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines interleukine (IL)-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12R β 1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12R β 1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules comportant des récepteurs à l'IL-12 et/ou IL-23. IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques.

Chacune des cytokines participe aux fonctions immunitaires ; l'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4⁺ vers le phénotype T helper 1 (Th1) ; l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th17). Cependant, une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

En se fixant à la sous-unité p40 commune aux IL-12 et IL-23, l'ustekinumab peut exercer ses effets cliniques à la fois sur le psoriasis et sur le rhumatisme psoriasique par l'inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies.

Immunisation

Pendant le suivi à long terme de l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2), les patients adultes traités par STELARA pendant au moins 3,5 ans ont vu leurs réponses en anticorps vis-à-vis des vaccins pneumococcique polysaccharidique et anti-tétanique augmenter de façon similaire au groupe contrôle psoriasis non traité par voie systémique. Un pourcentage similaire de patients adultes a développé des taux protecteurs d'anticorps anti-pneumococciques et anti-tétaniques et les titres d'anticorps étaient similaires chez les patients traités par STELARA et dans le groupe contrôle.

Efficacité clinique

Psoriasis en plaques (Adultes)

La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, *versus* traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'éta nercept chez des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à la ciclosporine, au MTX ou à la puvathérapie.

L'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) a porté sur 766 patients. 53% de ces patients n'ont pas répondu, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu une dose de 45 mg ou de 90 mg aux semaines 0 et 4 puis la même dose toutes les 12 semaines. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont ensuite effectué un cross-over et ont reçu l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16 puis toutes les 12

semaines. Les patients randomisés initialement dans le groupe ustekinumab qui ont présenté une réponse PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75% du score PASI : Psoriasis Area and Severity Index) aux semaines 28 et 40 ont été à nouveau randomisés pour recevoir l'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo (c.-à- d., arrêt du traitement actif). Les patients qui ont été re-randomisés pour recevoir un placebo à la semaine 40 ont reçu à nouveau le traitement par l'ustekinumab à la posologie d'origine lorsqu'ils atteignaient une baisse d'au moins 50% de l'amélioration de leur score PASI obtenue à la semaine 40. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 76 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

L'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2) a porté sur 1 230 patients. 61% de ces patients ne répondaient pas, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu des doses de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4 suivies par une dose supplémentaire à la semaine 16. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont effectué un cross-over pour recevoir l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 52 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

L'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) a porté sur 903 patients présentant un psoriasis modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à un autre traitement systémique, et a comparé l'efficacité de l'ustekinumab à celle de l'éta nercept et a évalué la tolérance de l'ustekinumab et celle de l'éta nercept. Pendant les 12 semaines *versus* traitement actif, les patients étaient randomisés pour recevoir l'éta nercept (50 mg deux fois par semaine), l'ustekinumab 45 mg aux semaines 0 et 4, ou l'ustekinumab 90 mg aux semaines 0 et 4.

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient en général similaires pour tous les groupes traités dans les études Psoriasis 1 et 2, avec un score PASI médian de 17 à 18 à l'inclusion, une surface corporelle atteinte (SCA) médiane à l'inclusion ≥ 20 et un score DLQI (Dermatology Life Quality Index ou indice dermatologique de qualité de vie) médian compris entre 10 et 12. Environ un tiers (Etude Psoriasis 1) et un quart (Etude Psoriasis 2) des sujets présentaient un rhumatisme psoriasique (Rhum Pso). Un degré similaire de sévérité de la maladie a également été observé dans l'étude Psoriasis 3.

Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 4 et 5).

Tableau 4 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) et l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)			Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Etude Psoriasis 1					
Nombre de patients randomisés	255	255	256	250	243
Réponse PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%) a	220 (86%) a	228 (91%)	234 (96%)
Réponse PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%) a	170 (66%) a	178 (71%)	191 (79%)
Réponse PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%) a	94 (37%) a	123 (49%)	135 (56%)
PGAb blanchi ou minimal N (%)	10 (4%)	a	a	146 (58%)	160 (66%)
Nombre de patients ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Réponse PASI 75 N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Nombre de patients > 100 kg	89	87	92	86	90
Réponse PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

Etude Psoriasis 2					
Nombre de patients randomisés	410	409	411	397	400
Réponse PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%) a	367 (89%) a	369 (93%)	380 (95%)
Réponse PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%) a	311 (76%) a	276 (70%)	314 (79%)
Réponse PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%) a	209 (51%) a	178 (45%)	217 (54%)
PGAb blanchi ou minimal N (%)	18 (4%)	a	a	241 (61%)	279 (70%)
Nombre de patients ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Réponse PASI 75 N (%)	12 (4%)	218 (73%)	255 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Nombre de patients > 100 kg	120	112	121	110	119
Réponse PASI 75 N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

Tableau 5 Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) à la semaine 12

	Etude Psoriasis 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)	
		45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) a
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) b	256 (74%) a
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) a	155 (45%) a
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	a	245 (71%) a
Nombre de patients ≤ 100 kg	251	151	244
Réponse PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Nombre de patients > 100 kg	96	58	103
Réponse PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* étanercept.

^b p = 0,012 pour ustekinumab 45 mg *versus* étanercept

Dans l'étude Psoriasis 1, le maintien du PASI 75 était significativement supérieur dans le groupe traité en continu comparé au groupe ayant arrêté le traitement actif (p < 0,001). Les résultats étaient similaires quelle que soit la dose d'ustekinumab. A 1 an (Semaine 52), 89% des patients re- randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) (p < 0,001). A 18 mois (Semaine 76), 84% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif). A 3 ans (Semaine 148), 82% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75. Après 5 ans (Semaine 244), 80% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75.

Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte ≥ 50% de l'amélioration de leur score PASI, 85% ont atteint à nouveau

une réponse PASI 75 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement.

Dans l'étude Psoriasis 1, à la semaine 2 et à la semaine 12, l'amélioration du DLQI a été significativement supérieure par rapport à l'inclusion dans chaque groupe de traitement ustekinumab *versus* placebo. L'amélioration a été maintenue à la semaine 28. Des améliorations significatives comparables ont été observées dans l'étude Psoriasis 2 aux semaines 4 et 12, maintenues jusqu'à la semaine 24. Dans l'étude Psoriasis 1, une amélioration significative du psoriasis unguéal (selon le Nail Psoriasis Severity Index), des composantes physiques et mentales du score SF-36 et de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) Démangeaisons, a été observée dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo. Dans l'étude Psoriasis 2, le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) et le Work Limitation Questionnaire (WLQ) étaient également significativement améliorés dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo.

Rhumatisme psoriasique (RP) (Adultes)

Il a été montré que l'ustekinumab améliore les signes et symptômes, la fonction physique et la qualité de vie et réduit le taux de progression des atteintes articulaires périphériques des adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif.

La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle *versus* placebo, chez 927 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations gonflées et ≥ 5 articulations douloureuses) malgré un traitement par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou par un traitement de fond antirhumatismal (DMARD). Les patients de ces études présentaient un diagnostic de rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois. Des patients de chaque sous-type de rhumatisme psoriasique ont été recrutés, incluant la polyarthrite sans nodules rhumatoïdes (39%), la spondylite avec arthrite périphérique (28%), l'arthrite périphérique asymétrique (21%), atteinte des interphalangiennes distales (12%) et l'arthrite mutilante (0,5%). Dans les deux études, plus de 70% et 40% des patients présentaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par ustekinumab 45 mg, 90 mg, ou le placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi par une administration toutes les 12 semaines. Approximativement 50% des patients ont poursuivi le traitement par MTX à doses stables (≤ 25 mg/semaine).

Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2 (PSUMMIT II), respectivement 80% et 86% des patients ont été précédemment traités par des DMARDs. Dans l'Étude 1, un précédent traitement par des médicaments anti-TNF- α n'était pas autorisé. Dans l'Étude 2, la majorité des patients (58%, $n = 180$) ont été précédemment traités par un ou plusieurs anti-TNF- α ; parmi ces patients, plus de 70% avaient arrêté leur traitement anti-TNF- α pour cause de manque d'efficacité ou d'intolérance à tout moment.

Signes et symptômes

Le traitement par l'ustekinumab a entraîné des améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie comparé au placebo à la semaine 24. Le critère principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 (score American College of Rheumatology) à la semaine 24. Les résultats d'efficacité principaux sont montrés dans le Tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6 Nombre de patients qui ont obtenu une réponse clinique dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et 2 (PSUMMIT II) à la semaine 24

	Étude Rhumatisme Psoriasique 1			Étude Rhumatisme Psoriasique 2		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	206	205	204	104	103	105
Réponse ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)a	101 (50%)a	21 (20%)	45 (44%)a	46 (44%)a
Réponse ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)a	57 (28%)a	7 (7%)	18 (17%)b	24 (23%)a
Réponse ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)a	29 (14%)a	3 (3%)	7 (7%)c	9 (9%)c

<i>Nombre de patients avec BSA ≥ 3% d</i>	146	145	149	80	80	81
Réponse PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)a	93 (62%)a	4 (5%)	41 (51%)a	45 (56%)a
Réponse PASI 90, N (%)						
Réponse combinée PASI 75 et ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%)a	62 (42%)a	2 (3%)	24 (30%)a	31 (38%)a
Nombre de patients ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Réponse ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Nombre de patients avec SCA ≥ 3% d</i>	105	105	111	54	58	57
Réponse PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nombre de patients > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Réponse ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Nombre de patients avec SCA ≥ 3% d</i>	41	40	38	26	22	24
Réponse PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

a p < 0,001

- b $p < 0,05$
- c $p = \text{NS}$
- d Nombre de patients avec une surface corporelle atteinte (BSA) par le psoriasis $\geq 3\%$ à l'inclusion

Les réponses ACR 20, 50 et 70 ont continué de s'améliorer ou se sont maintenues jusqu'aux semaine 52 (Études Rhumatisme Psoriasique 1 et 2) et 100 (Étude Rhumatisme Psoriasique 1). Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1, les réponses ACR 20 à la semaine 100 ont été obtenues chez 57% et 64% des patients, traités respectivement par 45 mg et 90 mg de Stelara. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, les réponses ACR 20 à la semaine 52 ont été obtenues chez 47% et 48% des patients traités respectivement par 45 mg et 90 mg de Stelara.

La proportion de patients obtenant une modification du critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC) était aussi significativement meilleure dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les réponses PsARC se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Une plus grande proportion de patients traités par l'ustekinumab, qui avaient une spondylite avec arthrite périphérique en tant que forme principale, ont démontré une amélioration de 50 et 70% des scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) comparé au placebo à la semaine 24.

Les réponses observées dans les groupes traités par l'ustekinumab étaient similaires chez les patients recevant et ne recevant pas de MTX de façon concomitante et se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Les patients précédemment traités par anti-TNF- α ayant reçu l'ustekinumab, ont obtenu une meilleure réponse à la semaine 24 que les patients recevant le placebo (réponse ACR 20 à la semaine 24 pour 45 mg et 90 mg respectivement de 37% et 34%, comparé au placebo 15% ; $p < 0,05$) et les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Pour les patients présentant une enthésite et/ou une dactylite à l'inclusion, une amélioration significative du score d'enthésites et de dactylites a été observée dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24 dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative du score d'enthésites et une amélioration numérique (non statistiquement significative) du score de dactylites ont été observées dans le groupe de traitement par ustekinumab 90 mg comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les améliorations du score d'enthésites et du score de dactylites se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100.

Réponse radiographique

Les atteintes structurales au-niveau des mains et des pieds étaient mesurées par la variation du score total de van der Heijde-Sharp (vdH-S score) modifié pour le rhumatisme psoriasique par l'addition des articulations interphallangiennes distales de la main, par rapport aux valeurs initiales. Une analyse intégrée pré-spécifiée combinant les données de 927 patients dans les Etudes Rhumatisme psoriasique 1 et 2 a été réalisée. L'ustekinumab a démontré une diminution statistiquement significative du taux de progression des atteintes structurales comparé au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score vdH-S total modifié (score moyen $\pm$ ET de $0,97 \pm 3,85$ dans le groupe placebo comparé à $0,40 \pm 2,11$ et $0,39 \pm 2,40$ dans les groupes ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) et 90 mg ($p < 0,001$) respectivement). Ce résultat repose sur l'Etude Rhumatisme Psoriasique 1. L'effet est considéré démontré, indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate et s'est maintenu jusqu'aux semaines 52 (analyse intégrée) et 100 (Etude Rhumatisme Psoriasique 1).

Fonction physique et qualité de vie

Les patients traités par l'ustekinumab ont montré une amélioration significative de la fonction physique évaluée par l'indice HAQ-DI (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative $\geq 0,3$ du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion était également significativement meilleure dans les groupes ustekinumab en comparaison au placebo. L'amélioration du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100.

Une amélioration significative des scores DLQI a été constatée dans les groupes ustekinumab comparé au placebo à la semaine 24 et s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) a été constatée dans les groupes ustekinumab comparé au placebo à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative de la fatigue (4 points au score FACIT-F) était également significativement plus importante dans les groupes ustekinumab comparé au placebo. Les améliorations des scores FACIT se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

PHARMACOCINETIQUE

Absorption

Le temps médian nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale (t_{max}) était de 8,5 jours après une administration unique de 90 mg en sous-cutanée chez des sujets sains. Après administration unique de 45 mg ou de 90 mg en sous-cutanée chez des patients présentant un psoriasis, les valeurs médianes t_{max} de l'ustekinumab étaient comparables à celles observées chez des sujets sains.

La biodisponibilité absolue de l'ustekinumab après une administration unique en sous-cutanée était estimée à 57,2% chez les patients présentant un psoriasis.

Distribution

Le volume de distribution médian pendant la phase finale (V_z) après administration unique en intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 57 et 83 ml/kg.

Biotransformation

La voie métabolique exacte de l'ustekinumab n'est pas connue.

Elimination

La clairance médiane systémique (Cl) après administration unique intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 1,99 et 2,34 ml/jour/kg.

La demi-vie médiane (t_{1/2}) de l'ustekinumab était d'environ 3 semaines chez des patients présentant un psoriasis et/ou un rhumatisme psoriasique ; elle était comprise entre 15 et 32 jours sur l'ensemble des études ustekinumab réalisées dans le psoriasis et/ou un rhumatisme psoriasique.

Dans une analyse pharmacocinétique des populations, la clairance apparente (Cl/F) et le volume de distribution apparent (V/F) étaient respectivement de 0,465 l/jour et de 15,7 l chez des patients présentant un psoriasis. La Cl/F de l'ustekinumab n'était pas influencée par le sexe. L'analyse pharmacocinétique des populations a montré qu'il y avait une tendance vers une plus grande clairance de l'ustekinumab chez les patients testés positivement aux anticorps anti-ustekinumab.

Linéarité de dose

L'exposition systémique de l'ustekinumab (C_{max} et AUC) a augmenté de manière quasi-proportionnelle à la dose après administration unique intraveineuse à des posologies comprises entre 0,09 mg/kg et 4,5 mg/kg ou après une administration unique sous-cutanée à des posologies comprises entre environ 24 mg et 240 mg chez des patients présentant un psoriasis.

Dose unique versus. doses multiples

Les profils sériques de concentration de l'ustekinumab en fonction du temps étaient généralement prévisibles après administration en sous-cutanée d'une dose unique ou de doses multiples. Les concentrations sériques à l'équilibre de l'ustekinumab ont été atteintes à la semaine 28 après des doses initiales en sous-cutanée aux semaines 0 et 4 suivies par une dose toutes les 12 semaines. La concentration médiane à l'équilibre était comprise entre 0,21 µg/ml et 0,26 µg/ml (45 mg) et entre 0,47 µg/ml et 0,49 µg/ml (90 mg) chez les patients atteints de psoriasis. Il n'y avait pas d'accumulation apparente de la concentration sérique de l'ustekinumab au cours du temps lors d'administrations sous-cutanées toutes les 12 semaines.

Impact du poids sur la pharmacocinétique

Dans une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données issues de patients atteints de psoriasis, le poids s'est révélé être la covariable impactant le plus significativement la clairance de l'ustekinumab. La CL/F médiane chez les patients de poids > 100 kg était environ 55% plus importante que chez les patients de poids ≤ 100 kg. Le V/F médian chez des patients de poids > 100 kg était environ 37% plus important que chez ceux de poids ≤ 100 kg. Les concentrations sériques médianes résiduelles de l'ustekinumab chez des patients de poids plus élevé (> 100 kg) du groupe 90 mg étaient comparables à celles des patients de poids plus faible (≤ 100 kg) du groupe 45 mg. Des résultats similaires ont été obtenus dans une analyse pharmacocinétique de population confirmatoire, utilisant des données issues de patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Populations spécifiques

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les patients âgés.

La pharmacocinétique de l'ustekinumab était généralement comparable chez les patients asiatiques et non-asiatiques présentant un psoriasis.

L'analyse pharmacocinétique des populations n'a pas montré d'effet du tabac ni de l'alcool sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab.

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude in vitro sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/ml n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4; voir rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administrations répétées, de toxicologie des fonctions de reproduction et du développement incluant les évaluations de sécurité pharmacologique, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (par exemple, organotoxicité). Dans les études de toxicologie portant sur les fonctions reproductrices et le développement menées chez des singes cynomolgus, aucun effet délétère sur les indices de fertilité chez le mâle ni aucune anomalie congénitale ou toxicité sur le développement n'ont été observés. Aucun effet délétère sur les indices de fertilité chez la femelle n'a été observé en utilisant un analogue d'un anticorps anti IL-12/23 chez les souris.

Les doses utilisées dans les études animales étaient approximativement 45 fois supérieures à la dose maximale équivalente destinée à être administrée aux patients atteints de psoriasis et ont conduit à des pics de concentrations sériques chez le singe plus de 100 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec l'ustekinumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps sans réactivité croisée avec l'IL-12/23 p40 des rongeurs.

INCOMPATIBILITES

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

CONSERVATION

2 ans.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION ET DE MANIPULATION

Ne pas agiter la solution contenue dans la seringue préremplie STELARA. Avant administration sous-cutanée, la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Cette apparence n'est pas inhabituelle pour des solutions protéiques. Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est décolorée ou laiteuse, ou si des particules étrangères sont présentes. Avant administration, il convient de laisser STELARA atteindre la température ambiante (approximativement une demi-heure). Des instructions détaillées pour l'utilisation sont mentionnées dans la notice.

STELARA ne contient pas de conservateur; tout médicament restant inutilisé dans la seringue ne doit pas être utilisé. STELARA est contenu dans une seringue préremplie stérile à usage unique. La seringue, l'aiguille et le flacon ne doivent jamais être réutilisés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau A (liste I).

TITULAIRE DE L'AMM

Maphar sous licence Janssen. Sur la base du RCP Européen du 24/02/2017. Version 2018/10 V01. Pour toute information complémentaire, s'adresser aux laboratoires Maphar Km 10, route côtière 111 – Quartier Industriel, Zenata, Ain Sebâa, Casablanca, Maroc

Tél : 05 22 66 78 12. Fax : 05 22 34 79 84. Rachid LAMRINI, Pharmacien Responsable.