

## **ANNEXE I**

### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

STELARA 130 mg solution à diluer pour perfusion

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 130 mg d'ustekinumab dans 26 mL (5 mg/mL).

L'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.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion.

La solution est limpide, incolore à jaune clair.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

#### Maladie de Crohn chez l'adulte

STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα.

#### Maladie de Crohn chez l'enfant

STELARA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg, présentant une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement conventionnel ou biologique.

#### Rectocolite hémorragique

STELARA est indiqué dans le traitement de la rectocolite hémorragique active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou à un agent biologique.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

STELARA solution à diluer pour perfusion est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement de la maladie de Crohn ou de la rectocolite hémorragique. STELARA solution à diluer pour perfusion doit uniquement être utilisé pour la dose d'induction par voie intraveineuse.

#### Posologie

##### Adultes

##### Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique

Le traitement par STELARA doit être initié par une dose unique par perfusion intraveineuse déterminée en fonction du poids corporel. La solution pour perfusion doit être constituée en utilisant le nombre de flacons de STELARA 130 mg indiqué dans le Tableau 1 (voir rubrique 6.6 pour la préparation).

Tableau 1 Dose intraveineuse initiale de STELARA

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée <sup>a</sup>	Nombre de flacons de 130 mg de STELARA
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

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

La première dose sous-cutanée doit être administrée à la semaine 8 après la dose intraveineuse. Pour le schéma posologique des injections sous-cutanées suivantes, voir rubrique 4.2 des RCP de STELARA solution injectable (flacon) et solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli.

#### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

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

#### *Population pédiatrique*

##### Maladie de Crohn chez l'enfant (patients pesant au moins 40 kg)

Le traitement par STELARA doit être initié par une dose unique par perfusion intraveineuse déterminée en fonction du poids corporel. La solution pour perfusion doit être constituée en utilisant le nombre de flacons de STELARA 130 mg indiqué dans le Tableau 2 (voir rubrique 6.6 pour la préparation).

Tableau 2 Dose intraveineuse initiale de STELARA

Poids corporel du patient au moment de l'administration	Dose recommandée <sup>a</sup>	Nombre de flacons de 130 mg de STELARA
≥ 40 kg à ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg à ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

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

La première dose sous-cutanée doit être administrée à la semaine 8 après la dose intraveineuse. Pour le schéma posologique des injections sous-cutanées suivantes, voir rubrique 4.2 des RCP de STELARA solution injectable (flacon) et solution injectable en seringue préremplie.

La sécurité et l'efficacité de STELARA dans le traitement de la maladie de Crohn chez les patients pédiatriques pesant moins de 40 kg ou de la rectocolite hémorragique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

#### Mode d'administration

STELARA 130 mg est exclusivement destiné à l'administration par voie intraveineuse. Il doit être administré sur une période d'au moins une heure.

Pour les instructions sur la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active ; voir rubrique 4.4).

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### Infections

L'ustekinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections et réactiver des infections latentes. Lors des études cliniques et dans une étude observationnelle après mise sur le marché chez des patients atteints de psoriasis, de graves infections bactériennes, fongiques et virales ont été observées chez des patients recevant STELARA (voir rubrique 4.8).

Des infections opportunistes, notamment une réactivation de la tuberculose, d'autres infections bactériennes opportunistes (dont infection mycobactérienne atypique, méningite à listeria, pneumonie à legionella, et nocardiose), des infections fongiques opportunistes, des infections virales opportunistes (dont encéphalite causée par Herpes simplex 2), et des infections parasitaires (dont toxoplasmose oculaire) ont été rapportées chez les patients traités par ustekinumab.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de STELARA est envisagée chez les patients présentant une infection chronique ou des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3).

Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse. STELARA ne doit pas être administré à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). 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 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 le 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 tumeurs malignes. Certains patients ayant reçu STELARA au cours d'études cliniques et des patients atteints de psoriasis dans une étude observationnelle après mise sur le marché ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque de tumeur maligne peut être supérieur chez les patients atteints de psoriasis qui ont été traités avec d'autres médicaments biologiques au cours de leur maladie.

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec antécédents de tumeur maligne ou chez des patients ayant continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne sous STELARA. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par STELARA est envisagé chez ces patients.

Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer de la peau, 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 4.8).

### Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire

#### *Systémique*

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit, 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 interrompue (voir rubrique 4.8).

#### Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées dans des études cliniques (voir rubrique 4.8). De graves réactions liées à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques, ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit. En cas de survenue d'une réaction grave ou mettant en jeu le pronostic vital, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de l'ustekinumab doit être interrompue.

#### *Respiratoire*

Des cas d'alvéolite allergique, de pneumopathie à éosinophiles, et de pneumopathie organisée non infectieuse ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ustekinumab. Les symptômes cliniques comprenaient toux, dyspnée, infiltrats interstitiels après une à trois administrations. Les complications graves incluaient insuffisance respiratoire et prolongation d'hospitalisation. Une amélioration a été rapportée après arrêt de l'ustekinumab et aussi dans certains cas après administration de corticoïdes. Si l'infection a été exclue et le diagnostic confirmé, l'administration de l'ustekinumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

#### Événements cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires dont infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ont été observés chez des patients atteints de psoriasis exposés à STELARA dans une étude observationnelle après mise sur le marché. Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire doivent être régulièrement évalués au cours du traitement par STELARA.

#### Vaccinations

Il est recommandé que les vaccins vivants viraux ou 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 recommandations sur l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs après vaccination.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.5 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

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 5.1).

#### Traitement immunosuppresseur concomitant

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de STELARA en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de méthotrexate (MTX) influence la sécurité ou l'efficacité de STELARA. Dans les études sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou 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 4.5).

#### 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 4.8). 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, un traitement approprié doit être instauré. STELARA doit être arrêté en cas de suspicion de réaction médicamenteuse.

#### Affections liées au lupus

Des cas d'affections liées au lupus ont été rapportés chez des patients traités par ustekinumab, notamment un lupus érythémateux cutané et un syndrome de type lupus. Si des lésions apparaissent, en particulier sur des zones de peau exposées au soleil ou si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le diagnostic d'une affection liée au lupus est confirmé, l'ustekinumab doit être arrêté et un traitement approprié initié.

#### Populations particulières

##### *Sujets âgés (≥ 65 ans)*

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée en comparaison avec les sujets plus jeunes dans le cadre d'études cliniques dans des indications approuvées, 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 est recommandée pendant le traitement des sujets âgés.

#### Teneur en sodium

STELARA contient moins d'1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire essentiellement « sans sodium ». STELARA est cependant dilué avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %). Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime hyposodé (voir rubrique 6.6).

#### Polysorbate 80

STELARA contient 10,8 mg de polysorbate 80 (E433) par dose équivalent à 0,40 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustékinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustékinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustékinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population des études de phase 3, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés de façon concomitante 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, de 6-mercaptopurine, d'azathioprine et de corticoïdes oraux chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ou par une exposition préalable à des agents anti-TNFα chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn, ou par une exposition préalable à des agents biologiques (c'est-à-dire agents anti-TNFα et/ou vedolizumab) chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

Les résultats d'une étude *in vitro* et d'une étude de phase 1 chez des sujets atteints de maladie de Crohn active ne suggèrent pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients recevant de manière concomitante des substrats du CYP450 (voir rubrique 5.2).

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de STELARA en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, l'utilisation concomitante de MTX n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de STELARA. Dans les études sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de STELARA (voir rubrique 4.4).

#### **4.6 Fertilité, 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

Les données, recueillies de manière prospective après exposition à STELARA, issues d'un nombre modéré de grossesses avec une évolution connue, incluant plus de 450 grossesses exposées au cours du premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales majeures chez le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Cependant, l'expérience clinique disponible est limitée. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de STELARA pendant la grossesse.

L'ustékinumab traverse la barrière placentaire, il a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de patientes traitées par ustékinumab au cours de la grossesse. L'impact clinique en est inconnu, toutefois, le risque d'infection des nourrissons exposés à l'ustékinumab *in utero* peut être augmenté après la naissance.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustékinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustékinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.5). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustékinumab chez le nourrisson sont indétectables.

##### Allaitement

Les données issues de la littérature sont limitées et suggèrent que l'ustekinumab est excrété en très faible quantité dans le lait maternel humain. On ne sait pas si l'ustekinumab passe dans la circulation systémique après ingestion. A cause du risque potentiel d'effets indésirables de l'ustekinumab chez les nourrissons allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui

suivent l'arrêt du traitement par STELARA doit être évalué, 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 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à 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.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) dans les phases contrôlées des études cliniques conduites avec l'ustekinumab chez les patients adultes atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique étaient des rhinopharyngites et des céphalées. 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 graves incluant l'anaphylaxie (voir rubrique 4.4). Le profil de sécurité global était similaire pour les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique.

#### Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de sujets adultes à l'ustekinumab dans 14 études de phase 2 et de phase 3 menées chez 6 710 patients (4 135 atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, 1 749 atteints de maladie de Crohn et 826 patients atteints de rectocolite hémorragique). Cela inclut l'exposition à STELARA dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique pendant au moins 6 mois (4 577 patients) ou au moins 1 an (3 648 patients). 2 194 patients atteints de psoriasis, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ont été exposés pendant au moins 4 ans tandis que 1 148 patients atteints de psoriasis ou de maladie de Crohn ont été exposés pendant au moins 5 ans.

Le Tableau 3 fournit une liste des effets indésirables observés chez des adultes dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ainsi que les effets indésirables déclarés depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont classés par Classes de Systèmes d'Organes 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 3 Liste des effets indésirables*

<b>Classes de Systèmes d'Organes</b>	<b>Fréquence : Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite Peu fréquent : Cellulite, infections dentaires, zona, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection mycotique vulvovaginale
Affections 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 Rare : Alvéolite allergique, pneumopathie à éosinophiles Très rare : Pneumopathie organisée*
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée, nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux, desquamation cutanée, acné Rare : Erythrodermie, vascularite d'hypersensibilité Très rare : Pemphigoïde bulleuse, lupus érythémateux cutané
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Dorsalgie, myalgie, arthralgie Très rare : Syndrome de type lupus
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 (incluant hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), asthénie

\* Voir rubrique 4.4, Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire.

### Description de certains effets indésirables

#### Infections

Dans les études contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, 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 de ces études cliniques, le taux d'infections a été de 1,36 par patient-année dans le groupe de patients traités par ustekinumab et de 1,34 dans le groupe de patients traités par placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,03 par patient-année de suivi chez les patients traités par ustekinumab (30 infections graves pour 930 patient-années de suivi) et de 0,03 chez les patients traités par placebo (15 infections graves pour 434 patient-années de suivi) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 227 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études dans les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études dans la rectocolite hémorragique. Concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 0,85 par patient-année de suivi et celle des infections graves de 0,02 par patient-année (289 infections graves pour 15 227 patient-années de suivi), les infections graves rapportées incluaient pneumonie, abcès anal, cellulite, diverticulite, gastro-entérite et infections virales.

Dans les études cliniques, les patients atteints d'une tuberculose latente traités simultanément avec de l'isoniazide n'ont pas développé de tuberculose.

#### Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées versus placebo des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,11 pour 100 patient-années chez les

patients traités par ustekinumab (1 patient pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,23 chez les patients traités par placebo (1 patient pour 434 patient-années de suivi). L'incidence des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,43 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (4 patients pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,46 chez les patients traités par placebo (2 patients pour 433 patient-années de suivi).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 205 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études dans les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études dans la rectocolite hémorragique. Des tumeurs malignes, excluant les cancers de la peau non-mélanome ont été rapportées chez 76 patients pour 15 205 patient-années de suivi (incidence de 0,50 pour 100 patient-années de suivi pour les patients traités par ustekinumab). L'incidence des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par ustekinumab était comparable à l'incidence attendue dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,94 [intervalle de confiance à 95% : 0,73, 1,18], ajusté à l'âge, au sexe et à l'ethnie). Les tumeurs malignes les plus fréquemment rapportées, autre que le cancer de la peau non-mélanome, étaient le cancer de la prostate, le mélanome, le cancer colorectal et le cancer du sein. L'incidence des cancers de la peau non-mélanome était de 0,46 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (69 patients pour 15 165 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer de la peau basocellulaire versus spinocellulaire (3:1) est comparable au ratio attendu dans la population générale (voir rubrique 4.4).

#### Hypersensibilité et réactions liées à la perfusion

Au cours des études d'induction intraveineuse dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, aucun événement de type anaphylaxie ou autre réaction grave liée à la perfusion n'a été rapporté après l'administration de la dose unique en intraveineuse. Dans ces études, 2,2% des 785 patients traités par placebo et 1,9% des 790 patients traités par la dose recommandée d'ustekinumab ont rapporté des événements indésirables survenus pendant ou dans l'heure suivant la perfusion. De graves réactions liées à la perfusion, notamment des réactions anaphylactiques, ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

##### *Patients pédiatriques de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques*

La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans deux études de phase 3 portant sur des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. La première étude portait sur 110 patients âgés de 12 à 17 ans traités sur une durée allant jusqu'à 60 semaines et la seconde étude portait sur 44 patients âgés de 6 à 11 ans traités sur une durée allant jusqu'à 56 semaines. En général, les événements indésirables rapportés dans ces deux études avec des données de sécurité allant jusqu'à 1 an étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

##### *Patients pédiatriques pesant au moins 40 kg atteints de la maladie de Crohn*

La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans une étude de phase 1 et une étude de phase 3 chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère jusqu'à la semaine 240 et la semaine 52, respectivement. En général, le profil de sécurité dans cette cohorte (n = 71) était similaire à celui observé dans les études précédentes menées chez les adultes atteints de la maladie de Crohn.

#### 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 déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

## 4.9 Surdosage

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

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

#### Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ 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-12Rβ1 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-12Rβ1. 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, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

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, sur le rhumatisme psoriasique, sur la maladie de Crohn et sur la rectocolite hémorragique par inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement par ustekinumab a conduit durant la phase d'induction à une diminution des marqueurs inflammatoires, incluant la protéine C-réactive (CRP) et la calprotectine fécale, qui s'est maintenue tout au long de la phase d'entretien. La CRP a été mesurée pendant l'étude d'extension et les diminutions observées pendant l'entretien ont été généralement maintenues jusqu'à la semaine 252.

Chez les patients atteints de rectocolite hémorragique, le traitement par ustekinumab a conduit durant la phase d'induction à une diminution des marqueurs inflammatoires, incluant la CRP et la calprotectine fécale, qui s'est maintenue tout au long de la phase d'entretien et de l'étude d'extension jusqu'à la semaine 200.

#### 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. Une proportion 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

### Maladie de Crohn

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index]  $\geq 220$  et  $\leq 450$ ). Le programme de développement clinique consistait en deux études d'induction intraveineuse de 8 semaines (UNITI-1 et UNITI-2) suivies d'une étude d'entretien randomisée, sous-cutanée de 44 semaines (IM-UNITI), ce qui représente 52 semaines de traitement.

Les études d'induction incluaient 1 409 (UNITI-1, n = 769 ; UNITI-2, n = 640) patients. Le critère primaire d'évaluation des deux études d'induction était la proportion de sujets présentant une réponse clinique (définie comme une réduction du score CDAI  $\geq 100$  points) à la semaine 6. Les données d'efficacité ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 8 pour les deux études. L'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'immunomodulateurs, d'aminosalicylates et d'antibiotiques était autorisée et 75% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir une administration intraveineuse unique de la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg (voir Tableau 1, rubrique 4.2), d'une dose fixe de 130 mg d'ustekinumab ou d'un placebo à la semaine 0.

Les patients de l'étude UNITI-1 étaient en échec ou intolérants à un précédent traitement anti-TNF $\alpha$ . Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'1 précédent traitement anti-TNF $\alpha$  et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNF $\alpha$ . Dans cette étude, 29,1% des patients avaient présenté une réponse initiale insuffisante (non-répondeurs primaires), 69,4% avaient répondu mais étaient en échappement après une réponse initiale (non-répondeurs secondaires) et 36,4% étaient intolérants aux anti-TNF $\alpha$ .

Les patients de l'étude UNITI-2 étaient en échec à au moins un traitement conventionnel, incluant les corticoïdes ou immunomodulateurs, et étaient naïfs d'anti-TNF $\alpha$  (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNF $\alpha$  sans échec (31,4%).

Dans UNITI-1 et UNITI-2, une proportion significativement supérieure de patients présentait une réponse et une rémission cliniques dans le groupe traité par ustekinumab comparativement au placebo (Tableau 4). Chez les patients traités par ustekinumab, la réponse et la rémission cliniques étaient significatives dès la semaine 3 et ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 8. Dans ces études d'induction, l'efficacité était plus élevée et plus durable dans le groupe recevant une dose déterminée en fonction du poids comparativement au groupe de dose 130 mg. Un dosage par palier est donc recommandé pour l'induction intraveineuse.

*Tableau 4 : Induction de la réponse et de la rémission cliniques dans les études UNITI-1 et UNITI 2*

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

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150 ; La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique

La réponse 70 points est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 70 points

\* Échec des anti-TNFα

\*\* Échec des traitements conventionnels

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

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

L'étude d'entretien (IM-UNITI) a évalué 388 patients ayant obtenu une réponse clinique de 100 points à la semaine 8 après un traitement d'induction par ustekinumab dans les études UNITI-1 et UNITI-2. Les patients étaient randomisés pour recevoir un traitement d'entretien sous-cutané par 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, ou 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44 semaines (pour la posologie recommandée pour le traitement d'entretien, voir rubrique 4.2 des RCP de STELARA Solution injectable (flacon) et Solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli).

Une proportion significativement supérieure de patients a maintenu une rémission et une réponse cliniques dans les groupes traités par ustekinumab comparativement au groupe placebo à la semaine 44 (voir Tableau 5).

Tableau 5 : Maintien de la réponse et de la rémission cliniques dans l'étude IM-UNITI (semaine 44 ; 52 semaines après l'initiation avec la dose d'induction)

	<b>Placebo*</b>  <b>N = 131<sup>†</sup></b>	<b>90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 128<sup>†</sup></b>	<b>90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 129<sup>†</sup></b>
Rémission clinique	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Réponse clinique	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Rémission clinique sans corticoïdes	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Rémission clinique chez les patients :			
en rémission au début du traitement d'entretien	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
issus de l'étude CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
naïfs d'anti-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
issus de l'étude CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150 ; La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique

\* Le groupe placebo était constitué des patients ayant répondu à l'ustekinumab et randomisés pour recevoir le placebo au début du traitement d'entretien.

<sup>†</sup> Patients présentant une réponse clinique 100 points à l'ustekinumab au début du traitement d'entretien

<sup>‡</sup> Patients ayant présenté un échec sous traitement conventionnel, mais pas sous traitement anti-TNFα

<sup>§</sup> Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNFα

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

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

<sup>c</sup> significatif de manière nominale (p < 0,05)

Dans l'étude IM-UNITI, lors d'un traitement toutes les 12 semaines, la réponse à l'ustekinumab n'a pas été maintenue chez 29 des 129 patients, et une adaptation posologique a été autorisée pour qu'ils reçoivent l'ustekinumab toutes les 8 semaines. L'échappement après une réponse initiale était défini par un score CDAI ≥ 220 points et une augmentation du score CDAI ≥ 100 points par rapport à l'inclusion. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 41,4% des patients 16 semaines après l'adaptation posologique.

Les patients qui ne présentaient pas de réponse clinique à l'induction par ustekinumab à la semaine 8 des études d'induction UNITI-1 et UNITI-2 (476 patients) sont entrés dans la portion non randomisée de l'étude d'entretien (IM-UNITI) et ont reçu une injection sous-cutanée de 90 mg d'ustekinumab à ce moment-là. Huit semaines plus tard, 50,5% des patients avaient obtenu une réponse clinique et

continuaient de recevoir la dose d'entretien toutes les 8 semaines ; parmi ces patients poursuivant le traitement d'entretien, une majorité a présenté une réponse maintenue (68,1%) et obtenu une rémission (50,2%) à la semaine 44, à des proportions similaires aux patients ayant initialement répondu à l'induction par ustekinumab.

Sur 131 patients ayant répondu à l'induction par ustekinumab et randomisés dans le groupe placebo au début de l'étude d'entretien, 51 ont par la suite présenté une perte de réponse et reçu 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La majorité des patients ayant présenté une perte de réponse et repris l'ustekinumab l'ont fait dans les 24 semaines suivant la perfusion d'induction. Sur ces 51 patients, 70,6% ont obtenu une réponse clinique et 39,2% ont obtenu une rémission clinique 16 semaines après avoir reçu la première dose sous-cutanée d'ustekinumab.

Dans IM-UNITI, les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 44 étaient éligibles à continuer le traitement dans une étude d'extension. Parmi les 567 patients qui sont entrés et ont été traités par ustekinumab dans l'étude d'extension, la rémission et la réponse cliniques étaient généralement maintenues jusqu'à la semaine 252, chez les patients en échec aux anti-TNF et chez les patients en échec aux traitements conventionnels.

Aucun nouveau risque lié à la sécurité n'a été identifié dans cette étude d'extension après 5 ans de traitement chez les patients atteints de maladie de Crohn.

### *Endoscopie*

Dans une sous-étude, l'aspect endoscopique de la muqueuse a été évalué chez 252 patients présentant une activité initiale de la maladie à l'endoscopie les rendant éligibles à l'inclusion. Le critère primaire d'évaluation était le changement par rapport à l'inclusion du score SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), un score composite portant, au niveau de 5 segments iléo-coliques, sur la présence/taille des ulcères, la proportion de surface muqueuse couverte par des ulcères, la proportion de surface muqueuse présentant toute autre lésion et la présence/le type de rétrécissements/sténoses. À la semaine 8, après une dose unique d'induction en intraveineuse, le changement du score SES-CD était supérieur dans le groupe ustekinumab (n = 155, changement moyen = -2,8) comparativement au groupe placebo (n = 97, changement moyen = -0,7, p = 0,012).

### *Réponse sur les fistules*

Dans un sous-groupe de patients présentant des fistules avec écoulement à l'inclusion (8,8% ; n = 26), 12/15 (80%) des patients traités par ustekinumab ont obtenu une réponse sur les fistules sous 44 semaines (définie comme une réduction du nombre de fistules avec écoulement  $\geq 50\%$  par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction) comparé à 5/11 (45,5%) des patients exposés au placebo.

### *Qualité de vie liée à la santé*

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée par les questionnaires sur la maladie inflammatoire intestinale (IBDQ) et SF-36. À la semaine 8, les patients recevant l'ustekinumab ont montré des améliorations supérieures, de manière statistiquement significative, et importantes sur le plan clinique, du score total IBDQ et de la composante mentale du score SF-36 dans les études UNITI-1 et UNITI-2, et de la composante physique du score SF-36 dans l'étude UNITI-2, comparativement au placebo. Ces améliorations se sont généralement mieux maintenues chez les patients traités par ustekinumab dans l'étude IM-UNITI jusqu'à la semaine 44 comparativement au placebo. L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé était généralement maintenue pendant l'étude d'extension jusqu'à la semaine 252.

### Rectocolite hémorragique

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab a été évaluée dans deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, contre placebo, menées chez des patients adultes atteints de rectocolite hémorragique active modérée à sévère (score Mayo de 6 à 12 ; sous-score endoscopique  $\geq 2$ ). Le programme de développement clinique comprenait une étude d'induction intraveineuse (appelée UNIFI-I) avec un traitement allant jusqu'à 16 semaines, suivie par une étude d'entretien randomisée avec administration sous-cutanée de 44 semaines (appelée UNIFI-M), représentant au moins 52 semaines de traitement.

Les résultats de l'efficacité présentés pour UNIFI-I et UNIFI-M étaient basés sur une relecture centralisée des endoscopies.

L'étude UNIFI-I a inclus 961 patients. Le critère principal d'évaluation de l'étude d'induction était la proportion de patients en rémission clinique à la semaine 8. Les patients étaient randomisés pour recevoir une injection intraveineuse unique, soit de la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg (voir Tableau 1, rubrique 4.2), soit d'une dose fixe de 130 mg d'ustekinumab, soit d'un placebo à la semaine 0.

Des doses concomitantes de corticoïdes, d'immunomodulateurs et d'aminosalicylates par voie orale ont été autorisées, et 90% des patients ont continué à recevoir au moins l'un de ces médicaments. Les patients inclus devaient avoir présenté un échec à un traitement conventionnel (corticoïdes ou immunomodulateurs) ou à au moins un agent biologique (antagoniste du TNF $\alpha$  et/ou vedolizumab). 49% des patients (dont 94% étaient naïfs de traitement par agent biologique) avaient présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas au traitement par agent biologique. 51% des patients avaient présenté un échec ou étaient intolérants à un agent biologique. Environ 50% des patients (dont 48% étaient des non répondeurs primaires) avaient présenté un échec à au moins 1 traitement par anti-TNF $\alpha$  précédent, et 17% des patients avaient présenté un échec à au moins 1 traitement par anti-TNF $\alpha$  et vedolizumab.

Dans l'étude UNIFI-I, une proportion significativement plus importante de patients étaient en rémission clinique dans le groupe traité par ustekinumab par rapport au placebo à la semaine 8 (Tableau 6). Dès la semaine 2, la visite de l'étude prévue le plus tôt, et lors de chaque visite par la suite, une proportion plus importante de patients traités par ustekinumab ne présentaient pas de saignement rectal ou avaient obtenu une fréquence normale des selles, par rapport aux patients ayant reçu le placebo. Des différences significatives dans le score Mayo partiel et la rémission symptomatique ont été obtenues entre l'ustekinumab et le placebo dès la semaine 2.

L'efficacité était plus élevée dans le groupe de dose en fonction du poids (6 mg/kg) par rapport au groupe de dose 130 mg pour des critères d'évaluation sélectionnés, et la dose d'induction en fonction du poids est donc la dose d'induction intraveineuse recommandée.

*Tableau 6 : Résumé des principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans UNIFI-I (semaine 8)*

	<b>Placebo N = 319</b>	<b>Dose recommandée d'ustekinumab<sup>£</sup> N = 322</b>
Rémission clinique*	5%	16% <sup>a</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	9% (15/158)	19% (29/156) <sup>c</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique <sup>¥</sup>	1% (2/161)	13% (21/166) <sup>b</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) <sup>c</sup>
Réponse clinique <sup>§</sup>	31%	62% <sup>a</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	35% (56/158)	67% (104/156) <sup>b</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique <sup>¥</sup>	27% (44/161)	57% (95/166) <sup>b</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) <sup>c</sup>
Cicatrisation de la muqueuse <sup>†</sup>	14%	27% <sup>a</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	21% (33/158)	33% (52/156) <sup>c</sup>

Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique	7% (11/161)	21% (35/166) <sup>b</sup>
Rémission symptomatique <sup>‡</sup>	23%	45% <sup>b</sup>
Rémission symptomatique et cicatrisation de la muqueuse combinées <sup>‡</sup>	8%	21% <sup>b</sup>

<sup>‡</sup> Dose d'induction de l'ustekinumab déterminée en utilisant le schéma posologique basé sur le poids précisée dans le Tableau 1.

<sup>\*\*</sup> La rémission clinique est définie par un score Mayo  $\leq 2$  points, sans sous-score individuel  $> 1$ .

<sup>§</sup> La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo de  $\geq 30\%$  et  $\geq 3$  points par rapport aux valeurs de référence, avec soit une diminution du sous-score d'hémorragie rectale de  $\geq 1$  par rapport aux valeurs de référence, soit un sous-score d'hémorragie rectale de 0 ou 1.

<sup>¥</sup> Anti-TNF $\alpha$  et/ou vedolizumab.

<sup>†</sup> La cicatrisation de la muqueuse est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1.

<sup>‡</sup> La rémission symptomatique est définie par un sous-score Mayo de la fréquence des selles de 0 ou 1 et un sous-score d'hémorragie rectale de 0.

<sup>‡</sup> La rémission symptomatique et la cicatrisation de la muqueuse combinées sont définies par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1, un sous-score d'hémorragie rectale de 0 et un sous-score endoscopique de 0 ou 1.

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

<sup>b</sup> Nominalement significatif ( $p < 0,001$ )

<sup>c</sup> Nominalement significatif ( $p < 0,05$ )

UNIFI-M a évalué 523 patients ayant obtenu une réponse clinique avec une seule administration IV d'ustekinumab dans UNIFI-I. Les patients ont été randomisés pour recevoir un schéma d'entretien par voie sous-cutanée de soit 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, soit 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44 semaines (pour les recommandations concernant la posologie d'entretien, se reporter à la rubrique 4.2 des RCP de STELARA Solution injectable (flacon) et Solution injectable en seringue préremplie ou en stylo prérempli).

Une proportion plus importante de patients étaient en rémission clinique dans les deux groupes traités par ustekinumab par rapport au groupe placebo à la semaine 44 (voir Tableau 7).

Tableau 7: Résumé des principaux critères d'évaluation de l'efficacité dans UNIFI-M (semaine 44; 52 semaines à compter de l'instauration de la dose d'induction)

	<b>Placebo*</b> N = 175	<b>90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 176</b>	<b>90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 172</b>
Rémission clinique <sup>**</sup>	24%	44% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	31% (27/87)	48% (41/85) <sup>d</sup>	49% (50/102) <sup>d</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique <sup>¥</sup>	17% (15/88)	40% (36/91) <sup>c</sup>	23% (16/70) <sup>d</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) <sup>c</sup>	23% (5/22) <sup>c</sup>
Maintien de la réponse clinique jusqu'à la semaine 44 <sup>§</sup>	45%	71% <sup>a</sup>	68% <sup>a</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec au traitement conventionnel, mais pas à un agent biologique	51% (44/87)	78% (66/85) <sup>c</sup>	77% (78/102) <sup>c</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à un agent biologique <sup>¥</sup>	39% (34/88)	65% (59/91) <sup>c</sup>	56% (39/70) <sup>d</sup>
Chez les patients ayant présenté un échec à la fois à un anti-TNF et au vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) <sup>c</sup>	50% (11/22) <sup>c</sup>
Cicatrisation de la muqueuse <sup>†</sup>	29%	51% <sup>a</sup>	44% <sup>b</sup>
Maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 <sup>‡</sup>	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) <sup>c</sup>



Rémission clinique sans corticoïdes <sup>e</sup>	23%	42% <sup>a</sup>	38% <sup>b</sup>
Rémission durable <sup>l</sup>	35%	57% <sup>c</sup>	48% <sup>d</sup>
Rémission symptomatique <sup>‡</sup>	45%	68% <sup>c</sup>	62% <sup>d</sup>
Rémission symptomatique et cicatrisation de la muqueuse combinées <sup>‡</sup>	28%	48% <sup>c</sup>	41% <sup>d</sup>

\* Après la réponse à l'ustekinumab IV.

\*\* La rémission clinique est définie par un score Mayo  $\leq 2$  points, sans sous-score individuel  $> 1$ .

§ La réponse clinique est définie par une diminution du score Mayo de  $\geq 30\%$  et  $\geq 3$  points par rapport aux valeurs de référence, avec soit une diminution du sous-score d'hémorragie rectale de  $\geq 1$  par rapport aux valeurs de référence, soit un sous-score de saignement rectal de 0 ou de 1.

¥ Anti-TNF $\alpha$  et/ou vedolizumab.

† La cicatrisation de la muqueuse est définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 ou 1.

£ Le maintien de la rémission clinique jusqu'à la semaine 44 est définie comme les patients en rémission clinique jusqu'à la semaine 44 parmi les patients en rémission clinique au début de la période d'entretien.

€ La rémission clinique sans corticoïdes est définie comme les patients en rémission clinique et ne recevant pas de corticoïdes à la semaine 44.

l La rémission durable est définie par une rémission du score Mayo partiel  $\geq 80\%$  pour toutes les visites avant la semaine 44 et une rémission du score Mayo partiel à la dernière visite (semaine 44).

‡ La rémission symptomatique est définie par un sous-score Mayo de la fréquence des selles de 0 ou 1 et un sous-score d'hémorragie rectale de 0.

‡ La rémission symptomatique et la cicatrisation de la muqueuse combinées sont définies par un sous-score de fréquence des selles de 0 ou 1, un sous-score d'hémorragie rectale de 0 et un sous-score endoscopique de 0 ou 1

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

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

<sup>c</sup> Nominalement significatif ( $p < 0,001$ )

<sup>d</sup> Nominalement significatif ( $p < 0,05$ )

<sup>e</sup> Non statistiquement significatif

L'effet bénéfique de l'ustekinumab sur la réponse clinique, la cicatrisation de la muqueuse et la rémission clinique a été observé pendant la période d'induction et la période d'entretien, à la fois chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel mais pas à un traitement biologique, et chez les patients ayant présenté un échec à au moins un traitement antérieur par anti-TNF $\alpha$ , y compris chez les patients ayant présenté une non-réponse primaire au traitement par anti-TNF $\alpha$ . Un effet bénéfique a également été observé pendant l'induction chez les patients qui présentaient un échec à au moins un traitement antérieur par anti-TNF $\alpha$  et par vedolizumab, cependant le nombre de patients dans ce sous-groupe était trop faible pour tirer des conclusions définitives sur l'effet bénéfique dans ce groupe pendant la phase d'entretien.

#### *Répondeurs à la semaine 16 à l'induction par ustekinumab*

Les patients traités par ustekinumab qui ne répondaient pas à la semaine 8 de l'étude UNIFI-I ont reçu une administration de 90 mg d'ustekinumab par voie SC à la semaine 8 (36% des patients). Parmi ces patients, 9% des patients qui étaient initialement randomisés à la dose d'induction recommandée ont obtenu une rémission clinique et 58% ont obtenu une réponse clinique à la semaine 16.

Les patients qui n'obtenaient pas de réponse clinique à l'induction par ustekinumab à la semaine 8 de l'étude UNIFI-I mais qui présentaient une réponse à la semaine 16 (157 patients) sont entrés dans la partie non randomisée d'UNIFI-M et ont continué à recevoir une administration d'entretien toutes les 8 semaines ; chez ces patients, une majorité (62%) ont maintenu une réponse clinique et 30% ont obtenu une rémission clinique à la semaine 44.

#### *Etude d'extension*

Dans UNIFI, les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 44 étaient éligibles à continuer le traitement dans une étude d'extension. Parmi les 400 patients qui sont entrés et ont été traités par ustekinumab toutes les 12 ou 8 semaines dans l'étude d'extension, la rémission symptomatique était généralement maintenue jusqu'à la semaine 200, chez les patients ayant présenté un échec à un traitement conventionnel (mais pas à un traitement biologique) et chez les patients ayant présenté un échec à un traitement biologique, y compris ceux qui présentaient un échec à la fois à un traitement par anti-TNF et par vedolizumab. Parmi les patients qui ont reçu le traitement par ustekinumab pendant 4 ans et qui ont été évalués par le score Mayo total à la semaine 200 de la phase d'entretien,

respectivement 74,2% (69/93) et 68,3% (41/60) ont maintenu la cicatrisation muqueuse et la rémission clinique.

L'analyse de tolérance incluant 457 patients (1 289,9 patient-années) poursuivie jusqu'à 220 semaines a montré un profil de tolérance entre la semaine 44 et 220 comparable à celui observé jusqu'à la semaine 44.

Aucun nouveau risque lié à la sécurité n'a été identifié dans cette étude d'extension après 4 ans de traitement chez les patients atteints de rectocolite hémorragique.

#### *Cicatrisation endoscopique*

La cicatrisation endoscopique était définie par un sous-score Mayo endoscopique de 0 et a été observée dès la semaine 8 de l'étude UNIFI-I. À la semaine 44 d'UNIFI-M, elle était atteinte chez 24% et 29% des patients traités par ustekinumab toutes les 12 ou 8 semaines, respectivement, par rapport à 18% des patients du groupe placebo.

#### *Cicatrisation histologique et cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse*

La cicatrisation histologique (définie par une infiltration neutrophile dans < 5% des cryptes, pas de destruction des cryptes et pas d'érosion, d'ulcérations ou de tissu de granulation) a été évaluée à la semaine 8 d'UNIFI-I et la semaine 44 d'UNIFI-M. À la semaine 8, après une dose d'induction intraveineuse unique, une proportion significativement plus importante de patients du groupe recevant la dose recommandée ont obtenu une cicatrisation histologique (36%) par rapport aux patients du groupe placebo (22%). À la semaine 44, on a observé un maintien de cet effet chez un nombre significativement plus élevé de patients en phase de cicatrisation histologique dans les groupes ustekinumab toutes les 12 semaines (54%) et toutes les 8 semaines (59%) par rapport au groupe placebo (33%).

Un critère combiné de cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse, défini par les patients présentant à la fois une cicatrisation de la muqueuse et une cicatrisation histologique, a été évalué à la semaine 8 d'UNIFI-I et à la semaine 44 d'UNIFI-M. Les patients recevant l'ustekinumab à la dose recommandée ont présenté une amélioration significative du critère d'évaluation de la cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse à la semaine 8 dans le groupe ustekinumab (18%) par rapport au groupe placebo (9%). À la semaine 44, on a observé le maintien de cet effet chez un nombre significativement plus important de patients en cicatrisation histo-endoscopique de la muqueuse dans le groupe ustekinumab toutes les 12 semaines (39%) et dans le groupe ustekinumab toutes les 8 semaines (46%) par rapport au groupe placebo (24%).

#### *Qualité de vie liée à la santé*

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée à l'aide des questionnaires IBDQ (Inflammatory Bowel Disease), SF-36 et EuroQoL-5D (EQ-5D).

À la semaine 8 d'UNIFI-I, les patients traités par ustekinumab ont présenté des améliorations significativement plus importantes et cliniquement significatives du score total de l'IBDQ, de l'EQ-5D, de l'EQ-5D VAS, du score de synthèse de la composante mentale du SF-36 et du score de synthèse de la composante physique du SF-36, par rapport au placebo. Ces améliorations se sont maintenues chez les patients traités par ustekinumab dans UNIFI-M jusqu'à la semaine 44.

L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, évaluée par l'IBDQ et le SF-36, était généralement maintenue pendant l'étude d'extension jusqu'à la semaine 200.

Les patients recevant l'ustekinumab ont présenté des améliorations significativement plus importantes de la productivité au travail, comme l'indiquent les réductions plus importantes de la déficience globale au travail et de la perte d'activité, évaluées par le questionnaire WPAI-GH, par rapport aux patients recevant le placebo.

#### *Hospitalisations et chirurgies liées à la rectocolite hémorragique*

Jusqu'à la semaine 8 d'UNIFI-I, les proportions d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique étaient significativement plus faibles chez les patients du groupe recevant la dose recommandée

d'ustekinumab (1,6%, 5/322) que chez ceux du groupe placebo (4,4%, 14/319). Aucun patient n'a subi de chirurgie liée à la rectocolite hémorragique parmi les patients recevant l'ustekinumab à la dose d'induction recommandée, contre 0,6% (2/319) des patients du groupe placebo.

Jusqu'à la semaine 44 d'UNIFI-M, un nombre significativement plus faible d'hospitalisations liées à la rectocolite hémorragique a été observé chez les patients du groupe combiné ustekinumab (2,0%, 7/348) par rapport aux patients du groupe placebo (5,7%, 10/175). Un nombre moins élevé de patients du groupe ustekinumab (0,6%, 2/348) ont subi une chirurgie liée à la rectocolite hémorragique par rapport aux patients du groupe placebo (1,7%, 3/175) jusqu'à la semaine 44.

#### Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre l'ustekinumab peuvent se développer durant le traitement par ustekinumab, et la plupart sont neutralisants. La formation d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab est associée à une augmentation de la clairance de l'ustekinumab chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique. Aucune diminution de l'efficacité n'a été observée. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ustekinumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

#### *Maladie de Crohn chez l'enfant*

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées chez 48 patients pédiatriques pesant au moins 40 kg, au cours d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase 3 multicentrique (UNITI-Jr) chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère (définie par un score PCDAI [Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) pendant 52 semaines de traitement (8 semaines de traitement d'induction et 44 semaines de traitement d'entretien). Les patients inclus dans l'étude avaient présenté une réponse insuffisante ou n'avaient pas toléré un précédent traitement biologique ou conventionnel pour la maladie de Crohn. L'étude comprenait un traitement d'induction en ouvert avec une dose intraveineuse unique d'ustekinumab d'environ 6 mg/kg (voir rubrique 4.2), suivi d'une phase randomisée en double aveugle de traitement d'entretien sous-cutané de 90 mg d'ustekinumab administré toutes les 8 ou 12 semaines.

#### *Résultats d'efficacité*

Le critère primaire de l'étude était la rémission clinique à la semaine 8 de l'induction (définie par un score PCDAI ≤ 10). La proportion de patients ayant atteint une rémission clinique était de 52,1 % (25/48), ce qui est comparable à celle observée dans les études de phase 3 sur l'ustekinumab chez l'adulte.

La réponse clinique a été observée dès la semaine 3. La proportion de patients présentant une réponse clinique à la semaine 8 (définie comme une réduction du score PCDAI de > 12,5 points par rapport à l'inclusion, avec un score PCDAI total ne dépassant pas 30) était de 93,8 % (45/48).

Le Tableau 8 présente les analyses des critères secondaires jusqu'à la semaine 44 d'entretien.

*Tableau 8 : Résumé des critères secondaires jusqu'à la semaine 44 d'entretien*

	<b>Ustekinumab 90 mg toutes les 8 semaines N = 23</b>	<b>Ustekinumab 90 mg toutes les 12 semaines N = 25</b>	<b>Nombre total de patients N = 48</b>
Rémission clinique *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Rémission clinique sans corticoïdes §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)

Rémission clinique pour les patients qui étaient en rémission clinique à la semaine 8 de l'induction *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Réponse clinique †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Réponse endoscopique £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

\* La rémission clinique est définie par un score PCDAI  $\leq 10$  points.

§ La rémission sans corticoïdes est définie par un score PCDAI de  $\leq 10$  points sans recevoir de corticoïdes pendant au moins 90 jours avant la semaine 44 d'entretien.

† La réponse clinique est définie comme une réduction du score PCDAI de  $\geq 12,5$  points par rapport à l'inclusion avec un score PCDAI total ne dépassant pas 30.

£ La réponse endoscopique est définie comme une réduction du score SES-CD de  $\geq 50$  % ou un score SES-CD  $\leq 2$ , chez les patients ayant un score SES-CD  $\geq 3$  à l'inclusion.

### *Ajustement posologique*

Les patients qui sont entrés dans la phase d'entretien et qui ont présenté une perte de réponse basée sur le score PCDAI étaient éligibles à un ajustement posologique. Les patients sont soit passés d'un traitement toutes les 12 semaines à un traitement toutes les 8 semaines ou sont restés sur un traitement toutes les 8 semaines (ajustement placebo). 2 patients ont eu un ajustement posologique pour l'intervalle de traitement le plus court. Chez ces patients, la rémission clinique a été atteinte chez 100 % (2/2) des patients 8 semaines après l'ajustement posologique.

Le profil de sécurité des phases de traitement d'induction et d'entretien dans la population pédiatrique pesant au moins 40 kg est comparable avec celui établi chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.8).

### *Biomarqueurs inflammatoires sériques et fécaux*

Le changement moyen à la semaine 44 d'entretien par rapport à l'inclusion des concentrations de protéine C-réactive (CRP) et de calprotectine fécale était de -11,17 mg/L (24,159) et de -538,2 mg/kg (1271,33), respectivement.

### *Qualité de vie liée à la santé*

Les scores totaux IMPACT-III et tous les sous-domaines (symptômes intestinaux, symptômes systémiques liés à la fatigue et bien-être) ont montré des améliorations cliniquement significatives après 52 semaines.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Après la dose d'induction intraveineuse recommandée, le pic médian de la concentration sérique d'ustekinumab, observé 1 heure après la perfusion, était de 126,1  $\mu\text{g/mL}$  chez les patients présentant une maladie de Crohn et de 127  $\mu\text{g/mL}$  chez les patients présentant une rectocolite hémorragique.

### 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.

### Élimination

La clairance médiane systémique (Cl) après administration unique en 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 les patients présentant une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn, un psoriasis et/ou un rhumatisme psoriasique ; elle était comprise entre 15 et 32 jours sur l'ensemble des études réalisées dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique.

### Linéarité de dose

L'exposition systémique à l'ustekinumab ( $C_{\max}$  et ASC) 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.

### Populations particulières

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

Aucune étude spécifique n'a été conduite avec l'ustekinumab par voie intraveineuse chez des patients âgés ou pédiatriques pesant moins de 40 kg.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, la variabilité de la clairance de l'ustekinumab était affectée par le poids corporel, le taux d'albumine sérique, le sexe et le statut d'anticorps anti-ustekinumab, tandis que le poids corporel était la variable principale affectant le volume de distribution. De plus, dans la maladie de Crohn, la clairance était affectée par la protéine C réactive, le statut d'échec des anti-TNF et l'origine ethnique (asiatique versus non asiatique). L'impact de ces covariables était de  $\pm 20\%$  des valeurs typiques ou de référence du paramètre PK respectif ; ainsi, l'ajustement posologique n'est pas garanti pour ces covariables. L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination 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 4.5).

Une étude d'interaction médicamenteuse de phase 1, en ouvert, CNTO1275CRD1003, a été conduite pour évaluer l'effet de l'ustekinumab sur l'activité enzymatique du cytochrome P450 suite à des doses d'induction et d'entretien chez des patients atteints de maladie de Crohn active (n=18). Il n'y a pas eu de modification cliniquement significative observée sur l'exposition à la caféine (substrat du CYP1A2), la warfarine (substrat du CYP2C9), l'oméprazole (substrat du CYP2C19), au dextrométhorphan (substrat du CYP2D6) ou au midazolam (substrat du CYP3A) lors d'une utilisation concomitante avec l'ustekinumab aux doses recommandées approuvées chez les patients atteints de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.5).

### Population pédiatrique

Les concentrations sériques d'ustekinumab chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn et pesant au moins 40 kg, traités avec la dose recommandée en fonction du poids, étaient généralement comparables à celles de la population adulte atteinte de la maladie de Crohn et traitée avec la dose en fonction du poids.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement, incluant les évaluations de pharmacologie de sécurité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (par exemple, organotoxicité). Dans les études de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement menées chez des singes cynomolgus, aucun effet indésirable 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 niveaux de doses utilisées dans les études animales étaient jusqu'à approximativement 45 fois supérieurs 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.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

EDTA sel disodique dihydraté (E385)  
L-histidine  
Monochlorhydrate monohydraté de L-histidine  
L-méthionine  
Polysorbate 80 (E433)  
Saccharose  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. STELARA doit être dilué uniquement avec une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9%). STELARA ne doit pas être administré de manière concomitante avec d'autres médicaments dans la même ligne de perfusion.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.  
Ne pas congeler.

La stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 8 heures entre 15 et 25°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de dilution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.  
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

26 mL de solution dans un flacon de 30 mL en verre de type I fermé par un bouchon pelliculé en caoutchouc-butyle. STELARA est disponible dans une boîte contenant 1 flacon.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Ne pas agiter la solution contenue dans le flacon STELARA. Avant administration, la solution doit être inspectée visuellement à la recherche de particules ou d'un changement de coloration. La solution est limpide, incolore à jaune clair. Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est décolorée ou laiteuse, ou si des particules étrangères sont présentes.

#### Dilution

STELARA solution à diluer pour perfusion doit être dilué et préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique.

1. Calculer la dose et le nombre de flacons de STELARA nécessaires sur la base du poids du patient (voir rubrique 4.2, Tableau 1). Chaque flacon de 26 mL de STELARA contient 130 mg d'ustekinumab. Utiliser uniquement des flacons entiers de STELARA.
2. Prélever et jeter un volume de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) de la poche de perfusion de 250 mL égal au volume de STELARA à ajouter. (jeter 26 mL de chlorure de sodium pour chaque flacon de STELARA nécessaire, pour 2 flacons - jeter 52 mL, pour 3 flacons - jeter 78 mL, pour 4 flacons - jeter 104 mL).
3. Prélever 26 mL de STELARA de chaque flacon nécessaire et les ajouter à la poche de perfusion de 250 mL. Le volume final dans la poche de perfusion doit être de 250 mL. Mélanger délicatement.
4. Inspecter visuellement la solution diluée avant administration. Ne pas utiliser si des particules visibles opaques, un changement de coloration ou des particules étrangères sont observés.
5. Administrer la solution diluée sur une période d'au moins une heure. Une fois diluée, la perfusion doit être administrée dans son intégralité dans les huit heures suivant la dilution dans la poche de perfusion.
6. Utiliser exclusivement un ensemble de perfusion avec filtre en ligne stérile, non pyrogène, à faible fixation protéique (taille de pores 0,2 micromètre).
7. Chaque flacon est à usage unique et tout médicament non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/08/494/005

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 16 janvier 2009  
Date de dernier renouvellement : 19 septembre 2013

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.