

MENTION LÉGALES



STELARA 90 mg 1. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie. STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL. STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL. L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 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** STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie. Solution injectable. STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie. Solution injectable. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair. 4. **INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** 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 5.1). Psoriasis en plaques de la population pédiatrique STELARA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adolescent âgé de 12 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies (voir rubrique 5.1). 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 5.1). Maladie de Crohn 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 à un anti-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicamenteuse à ces traitements. 4.2 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 des affections pour lesquelles STELARA est indiqué. 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 5.1, 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 4.4). 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 sécurité et l'efficacité de STELARA chez les enfants âgés de moins de 12 ans atteints de psoriasis ou chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de rhumatisme psoriasique n'ont pas encore été établies. Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (12 ans et plus) La posologie recommandée de STELARA en fonction du poids corporel est indiquée ci-dessous (Tableaux 1 et 2). STELARA doit être administré aux Semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines. Tableau 1 Dose recommandée de STELARA dans le psoriasis de l'adolescent

Poids au moment de l'administration	Dose recommandée
< 60 kg	0,75 mg/kg ^a
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

a Pour calculer le volume d'injection (en mL) chez les patients pesant < 60 kg, appliquer la formule suivante : poids corporel (kg) x 0,0083 (mL/kg) ou se reporter au Tableau 2. Le volume calculé doit être arrondi au 0,01 mL le plus proche et administré au moyen d'une seringue graduée de 1 mL. Un flacon de 45 mg est disponible pour les adolescents qui doivent recevoir moins que la dose complète de 45 mg. Tableau 2 Volumes d'injection de STELARA pour les adolescents atteints de psoriasis pesant < 60 kg

Poids au moment de l'administration (kg)	Dose (mg)	Volume d'injection (mL)
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement. Maladie de Crohn Selon le schéma thérapeutique, la première dose de STELARA est administrée par voie intraveineuse. Pour la posologie du traitement par voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du RCP de STELARA 130 mg Solution à diluer pour perfusion. La première administration par voie sous-cutanée de STELARA 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose par voie intraveineuse. Après cela, une administration toutes les 12 semaines est recommandée. A la semaine 8 après la première administration par voie sous-cutanée, les patients qui présentent une réponse insuffisante peuvent recevoir une seconde administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 5.1). Les patients recevant une administration toutes les 12 semaines et qui présentent un échappement après une réponse initiale peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines (voir rubrique 5.1). Les patients peuvent ensuite avoir une administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines selon le jugement clinique (voir rubrique 5.1). Il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique à la semaine 16 ou 16 semaines après passage à une administration toutes les 8 semaines. Des immunomodulateurs et/ou des corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par STELARA. Chez les patients qui ont répondu au traitement par STELARA, les corticoïdes peuvent être diminués ou arrêtés conformément aux pratiques cliniques. Si le traitement est interrompu, la reprise du traitement par administration par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines est sûre et efficace. Sujets âgés (> 65 ans) Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4). Insuffisance rénale et hépatique STELARA n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être émise. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité de STELARA dans la maladie de Crohn chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration STELARA 45 mg et 90 mg flacons ou seringues préremplies sont exclusivement destinés à l'injection par voie 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 ou leurs soignants peuvent s'injecter STELARA si leur médecin l'estime approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi approprié des patients. Les patients ou leurs soignants 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 instructions sur la préparation et les précautions particulières de manipulation, 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 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 4.8). Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de STELARA est envisagée chez les patients ayant une infection chronique ou ayant 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 tumeur maligne. Certains patients ayant reçu STELARA au cours d'études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8). Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes 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 chez ces patients est envisagé. Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer de la peau 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 4.8). Réactions d'hypersensibilité 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). Sensibilité au latex Le prototype aiguille de la seringue de STELARA seringue préremplie est fabriqué à partir de caoutchouc naturel (un dérivé du latex), pouvant provoquer des réactions allergiques chez les personnes sensibles au latex. 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. 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 pneumocoquiques polysaccharidiques 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. Lors des études conduites chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la sécurité ou l'efficacité de STELARA. Dans les études sur la maladie de Crohn, 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 bénéficié d'une immunothérapie allergénique. On ne sait pas si STELARA peut interférer avec une immunothérapie allergénique. 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. 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 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 est recommandée pendant le traitement des sujets âgés. 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 (voir rubrique 4.4). Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Dans les analyses pharmacocinétiques de population des études de phase III, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés de façon concomitante chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, mefloquine, 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. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, 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 corticocoides oraux, ou par une exposition préalable des agents anti-TNF α . 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 5.2). Dans les études sur le psoriasis, la sécurité 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 sécurité ou l'efficacité de STELARA. Dans les études sur la maladie de Crohn, 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 jusqu'au moins 15 semaines après 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 mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de 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 mis en évidence une faible excrétion de l'ustekinumab dans le lait maternel. 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 sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn chez l'adulte avec l'ustekinumab étaient des rhinopharyngites et des céphalées. La plupart étaient 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 et de la maladie de Crohn. **Tableau des effets indésirables** Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de sujets adultes à l'ustekinumab dans 12 études de phase 2 et de phase 3 menées chez 5 884 patients (4 135 atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique et 1 749 atteints de la maladie de Crohn). Cela inclut l'exposition à STELARA dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques pendant au moins 6 mois ou 1 an (respectivement 4 105 et 2 846 patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn) et l'exposition pendant au moins 4 ou 5 ans (respectivement 1 482 et 838 patients atteints de psoriasis). Le Tableau 3 fournit une liste des effets indésirables observés chez des adultes dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn, 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 (≥ 1/10), Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), Rare (≥ 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*

Classes de Systèmes d'Organes	Fréquence : Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyng Peu fréquent : Cellulite, infections dentaires, zona, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection mycosique 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
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
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur dorsale, 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 (incluant hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), asthénie

Description de certains effets indésirables Infections Dans les études contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn, 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 atteints de psoriasis, chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et chez les patients atteints de maladie Crohn, le taux d'infections a été de 1,38 par patient-année dans le groupe de patients traités par ustekinumab et de 1,35 dans le groupe de patients traités par placebo. Des infections graves sont survenues au taux de 0,03 par patient-année de suivi chez les patients traités par ustekinumab (27 infections graves pour 829 patient-années de suivi) et de 0,03 chez les patients traités par placebo (11 infections graves pour 385 patient-années de suivi) (voir rubrique 4.4). Dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn, représentant 10 953 patient-années d'exposition chez 5 884 patients, le suivi médian était de 0,99 année ; 3,2 années pour les études sur le psoriasis, 1,0 année pour les études sur le rhumatisme psoriasique et 0,6 année pour les études sur la maladie de Crohn. Concernant les patients traités par l'ustekinumab, le taux des infections a été de 0,91 par patient-année de suivi et le taux des infections graves de 0,02 par patient-année (178 infections graves pour 10 953 patient-années de suivi), les infections graves rapportées incluaient abcès anal, cellulite, pneumonie, 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 et la maladie de Crohn, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,12 pour 100 patient-années chez les patients traités par ustekinumab (1 patient pour 829 patient-années de suivi) comparé à 0,26 chez les patients traités par placebo (1 patient pour 385 patient-années de suivi). L'incidence des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,48 par 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (4 patients pour 829 patient-années de suivi) comparé à 0,52 chez les patients traités par placebo (2 patients pour 385 patient-années de suivi). Dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn, représentant 10 935 patient-années d'exposition chez 5 884 patients, le suivi médian était de 1,0 année ; 3,2 années pour les études dans le psoriasis, 1,0 année pour les études dans le rhumatisme psoriasique et 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn. Des tumeurs malignes, excluant les cancers de la peau non-mélanome ont été rapportées chez 58 patients sur 10 935 patient-années de suivi (incidence de 0,53 pour 100 patient-année 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 = 0,87 [intervalle de confiance à 95% : 0,66, 1,14], 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, les cancers colorectaux et du sein. L'incidence des cancers de la peau non-mélanome était de 0,49 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (53 patients sur 10 919 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer de la peau basocellulaire versus spinocellulaire (4 : 1) est comparable au ratio attendu dans la population générale (voir rubrique 4.4). **Réactions d'hypersensibilité** Au cours des phases contrôlées des études cliniques de l'ustekinumab sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, des rashes et des urticaires ont chacun été observés chez < 1% des patients (voir rubrique 4.4). **Immunogénicité** Dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, moins de 8% des patients traités par ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab. Dans les études cliniques sur la maladie de Crohn, moins de 3% des patients traités par 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. **Population pédiatrique** Effets indésirables observés chez les adolescents de 12 ans et plus atteints de psoriasis en plaques La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans une étude de Phase 3 chez 110 patients âgés de 12 à 17 ans sur une durée allant jusqu'à 60 semaines. Dans cette étude, les événements indésirables rapportés étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques. **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 IgG1 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 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 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 participent 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 et la maladie de Crohn. 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 et sur la maladie de Crohn 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. **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 Psoriasis en plaques (Adultes)** La sécurité 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 sécurité 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 atteignaient 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%)
PGA ^b blanchi ou minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^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%)
PGA ^b blanchi ou minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^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*

	Étude Psoriasis 3		
	Étanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab	
		2 doses (semaine 0 et semaine 4)	45 mg
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%) ^a	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%)	136 (65%) ^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 sécurité 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. Environ 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
Nombre de patients avec BSA ≥ 3% ^d	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 (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
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%)
Nombre de patients avec SCA ≥ 3% ^d	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%)
Nombre de patients avec SCA ≥ 3% ^d	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 = NS d Nombre de patients avec une surface corporelle atteinte (BSA) par le psoriasis ≥ 3% à l'inclusion Les réponses ACR 20, 50 et 70 ont continué de s'améliorer ou se sont maintenues jusqu'aux semaines 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 interphalangiennes distales de la main, par rapport aux valeurs initiales. Une analyse intégrée pré-spécifiée combinant les données de 927 patients dans les Études 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 ± ET de 0,97 ± 3,85 dans le groupe placebo comparé à 0,40 ± 2,11 et 0,39 ± 2,40 dans les groupes ustekinumab 45 mg (p < 0,05) et 90 mg (p < 0,001) respectivement]. Ce résultat repose sur l'Étude 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 [Étude 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 ≥ 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 clinique ment 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. *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 âgée de 6 à 11 ans dans le psoriasis en plaques modéré à sévère et l'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). *Psoriasis en plaques de la population pédiatrique* Il a été montré que l'ustekinumab améliore les signes et symptômes et la qualité de vie des adolescents âgés de 12 ans et plus atteints de psoriasis en plaques. L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 110 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère dans le cadre d'une étude multicentrique de Phase 3, randomisée, en double aveugle versus placebo (CADMUS). Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (n = 37) ou la dose recommandée d'ustekinumab (voir rubrique 4.2 ; n = 36) ou la demi-dose recommandée d'ustekinumab (n = 37) par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi par une injection toutes les 12 semaines. À la semaine 12, les patients traités par placebo ont changé de traitement pour recevoir l'ustekinumab. Les patients ayant un score PASI ≥ 12, un score PGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte (SCA) d'au moins 10%, et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique, étaient éligibles pour l'étude. Environ 60% des patients avaient déjà été exposés à un traitement systémique conventionnels ou à la photothérapie. Environ 11% des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques. Le critère principal était la proportion de patients qui atteignaient un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12. Les critères secondaires incluaient les réponses PASI 75 et PASI 90, la variation par rapport à l'inclusion du score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) et la variation par rapport à l'inclusion du score total PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory), à la semaine 12. À la semaine 12, les sujets traités par ustekinumab présentaient une amélioration significativement supérieure de leur psoriasis et de leur qualité de vie comparativement aux sujets ayant reçu un placebo (Tableau 7). L'efficacité a été suivie chez tous les patients pendant 52 semaines après la première administration de l'agent étudié. Considérant la proportion de patients présentant un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) et la proportion de répondeurs PASI 75, il existe une différence entre le groupe traité par ustekinumab et le placebo lors de la première visite post-inclusion à la semaine 4, atteignant un maximum à la semaine 12. Les améliorations des scores PGA, PASI, CDLQI et PedsQL se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (Tableau 7). *Tableau 7 Résumé des critères primaires et secondaires aux semaines 12 et 52*

Étude Psoriasis de l'adolescent (CADMUS)			
	Semaine 12		Semaine 52
	Placebo	Dose recommandée d'ustekinumab	Dose recommandée d'ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Nombre de patients randomisés	37	36	35
PGA			
PGA blanchi (0) ou minimal (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA blanchi (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Répondeurs PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Répondeurs PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Répondeurs PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI de 0 ou 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Variation par rapport à l'inclusion ^d Moyenne (ET)	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

a p < 0,001 b CDLQI : le CDLQI est un score utilisé en dermatologie pour évaluer l'impact d'une atteinte cutanée sur la qualité de vie liée à la santé dans la population pédiatrique. Un score CDLQI de 0 ou 1 indique l'absence d'impact sur la qualité de vie de l'enfant. c p = 0,002 d PedsQL : le PedsQL est une mesure générale de qualité de vie liée à la santé développée pour les populations d'enfants et d'adolescents. Pour le groupe placebo à la semaine 12, N=36, e p = 0,028 Durant la phase contrôlée versus placebo jusqu'à la semaine 12, l'efficacité dans les groupes recevant la dose recommandée et la demi-dose recommandée était généralement comparable sur le critère primaire (69,4% et 67,6% respectivement) bien qu'il soit mis en évidence un effet-dose pour des critères d'efficacité plus difficiles à atteindre [par exemple, PGA blanchi (score 0), PASI 90]. Au-delà de la semaine 12, l'efficacité était généralement plus élevée et plus soutenue dans le groupe recevant la dose recommandée par rapport au groupe recevant la demi-dose recommandée. Dans ce dernier, une perte d'efficacité modeste a été plus fréquemment observée vers la fin de chacune des périodes d'administration de 12 semaines. Le profil de sécurité de la dose recommandée et celui de la demi-dose recommandée étaient comparables. **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] ≥ 220 et ≤ 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 ≥ 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-TNFα. Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'un précédent traitement anti-TNF et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNFα. 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-TNFα. 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-TNFα (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNFα 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 8). 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 8 : Induction de la réponse et de la rémission cliniques dans les études UNITI-1 et UNITI 2**

	ITI-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%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Réponse clinique (100 points), semaine 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Réponse clinique (100 points), semaine 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Réponse 70 points, semaine 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Réponse 70 points, semaine 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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 a p < 0,001 b 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 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, 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 du RCP de STELARA Solution injectable (flacon) et Solution injectable en seringue préremplie). 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 9). **Tableau 9 : 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)**

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 128 [†]	90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 129 [†]
Rémission clinique	36%	53% ^a	49% ^b
Réponse clinique	44%	59% ^b	58% ^b
Rémission clinique sans corticoïdes	30%	47% ^a	43% ^c
Rémission clinique chez les patients :			
en rémission au début du traitement d'entretien	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
issus de l'étude CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
naïfs d'anti-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
issus de l'étude CRD3001 [§]	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. † Patients présentant une réponse clinique 100 points à l'ustekinumab au début du traitement d'entretien ‡ Patients ayant présenté un échec sous traitement conventionnel, mais pas sous traitement anti-TNFα § Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNFα a p < 0,01 b p < 0,05 c 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. **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 ≥ 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 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. **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 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques 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. **Élimination** 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 les patients présentant un psoriasis, un rhumatisme psoriasique ou une maladie de Crohn, elle était comprise entre 15 et 32 jours sur l'ensemble des études ustekinumab réalisées dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Dans une analyse pharmacocinétique de population, 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 de population 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. Chez les patients atteints de psoriasis, 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 d'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. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, après une dose intraveineuse de ~6 mg/kg, à partir de la semaine 8, une posologie d'entretien de 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée a été administrée toutes les 8 ou 12 semaines. La concentration d'ustekinumab à l'état d'équilibre a été atteinte au début de la deuxième dose d'entretien. Les concentrations minimales médianes à l'état d'équilibre variaient de 1,97 µg/mL à 2,24 µg/mL et de 0,61 µg/mL à 0,76 µg/mL lors de l'administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines, respectivement. Les niveaux minimaux d'ustekinumab à l'état d'équilibre résultant d'une administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ont été associés à des taux plus élevés de rémission clinique comparés aux niveaux minimaux d'ustekinumab à l'état d'équilibre après une administration de 90 mg 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 minimales 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 particulières** 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 entre les patients asiatiques et non-asiatiques présentant un psoriasis. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la variabilité de la Cl de l'ustekinumab était affectée par le poids corporel, le taux d'albumine sérique, la CRP, le statut d'échec aux anti-TNF, le sexe, l'origine ethnique (asiatique versus non-asiatique) et le statut d'anticorps anti-ustekinumab, tandis que le poids corporel était la variable principale affectant le volume de distribution. L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination de l'ustekinumab. L'impact de ces covariables statistiquement significatives sur les paramètres pharmacocinétiques respectifs était de ± 20% lorsqu'elles étaient évaluées sur une plage représentative de valeurs ou de catégories. Cet impact est cohérent avec la variabilité globale observée dans la pharmacocinétique de l'ustekinumab. L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré de signe d'effet du tabac ou de l'alcool sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab. Les concentrations sériques d'ustekinumab chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de psoriasis, traités par la dose recommandée en fonction du poids, étaient généralement comparables à celles de la population adulte atteinte de psoriasis traitée par la dose adulte ; tandis que les concentrations sériques d'ustekinumab chez les adolescents atteints de psoriasis traités par la demi-dose recommandée en fonction du poids étaient généralement inférieures à celles observées chez les adultes. **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). **5.3 Données de sécurité préclinique** Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, toxicologie des fonctions de reproduction et de développement incluant des 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 les 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 carcinogénéité 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** L-histidine Monochlorhydrate monohydraté de L-histidine Polysorbate 80 Saccharose Eau pour préparations injectables **6.2 Incompatibilités** L'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **6.3 Durée de conservation** 2 ans. **6.4 Précautions particulières de conservation** A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon ou la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur** STELARA 45 mg solution injectable 0,5 mL de solution dans un flacon de 2 mL en verre de type I fermé par un bouchon pelliculé en butylcaoutchouc. STELARA 90 mg solution injectable 1 mL de solution dans un flacon de 2 mL en verre de type I fermé par un bouchon pelliculé en butylcaoutchouc. STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie 0,5 mL de solution dans une seringue de 1 mL en verre de type I avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protégé aiguille en caoutchouc naturel (un dérivé du latex). La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille. STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie 1 mL de solution dans une seringue de 1 mL en verre de type I avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protégé aiguille en caoutchouc naturel (un dérivé du latex). La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille. STELARA est disponible dans une boîte contenant 1 flacon ou 1 seringue préremplie. **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation** Ne pas agiter la solution contenue dans le flacon ou la seringue préremplie de 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 ou lignes protétiques 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 non utilisé restant dans le flacon ou la seringue ne doit pas être utilisé. STELARA est contenu dans un flacon stérile à usage unique ou dans une seringue préremplie 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. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Janssen-Cilag International NV Turnhoutseweg 30 2340 Bierset Belgium **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie, 15273042H STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie, 15273043H **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 15/03/2011 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 15/09/2016

STELARA 130 mg 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 IgG1 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 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-TNF α , ou qui présentent une contre-indication médicale à ces traitements. **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. STELARA solution à diluer pour perfusion doit uniquement être utilisé pour la dose d’induction par voie intraveineuse. Posologie Maladie de Crohn 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 ^a	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

a 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 du RCP de STELARA solution injectable (flacon) et solution injectable en seringue pré remplie. *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* La sécurité et l’efficacité de STELARA dans le traitement de la maladie de Crohn 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** 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 4.8). 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 ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8). 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 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 4.8). Réactions d’hypersensibilité 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). 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. 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, 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). Immunorapie 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. 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, 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. **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 (voir rubrique 4.4). Aucune étude d’interaction n’a été réalisée chez l’homme. Dans les analyses pharmacocinétiques de population des études de phase III, 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. Chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn, 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, ou par une exposition préalable à des agents anti-TNF α . 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 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, 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 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 mis en évidence d’effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/foetal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d’éviter l’utilisation de 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 mis en évidence une faible excrétion de l’ustekinumab dans le lait maternel. 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 et de la maladie de Crohn 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 et de maladie de Crohn. Tableau des effets indésirables Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l’exposition de sujets adultes à l’ustekinumab dans 12 études de phase 2 et de phase 3 menées chez 5 884 patients (4 135 atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique et 1 749 atteints de maladie de Crohn). Cela inclut l’exposition à STELARA dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques pendant au moins 6 mois ou 1 an (respectivement 4 105 et 2 846 patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique ou de maladie de Crohn) et l’exposition pendant au moins 4 ou 5 ans (respectivement 1 482 et 838 patients atteints de psoriasis). Le Tableau 2 fournit une liste des effets indésirables observés chez des adultes dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn, 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 (> 1/10), Fréquent (> 1/100 à < 1/10), Peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100), Rare (> 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 2 Liste des effets indésirables*

Classes de Systèmes d’Organes	Fréquence : Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite 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
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
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Dorsalgie, 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 (incluant hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), asthénie

Description de certains effets indésirables Infections Dans les études contrôlées versus placebo chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique et de la maladie de Crohn, 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 atteints de psoriasis, chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique et chez les patients atteints de la maladie de Crohn, le taux d’infections a été de 1,38 par patient-année dans le groupe de patients traités par ustekinumab et de 1,35 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 (27 infections graves pour 829 patient-années de suivi) et de 0,03 chez les patients traités par placebo (11 infections graves pour 385 patient-années de suivi) (voir rubrique 4.4). Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn, représentant 10 953 patient-années d’exposition chez 5 884 patients, le suivi médian était de 0,99 année ; 3,2 années pour les études dans le psoriasis, 1,0 année pour les études dans le rhumatisme psoriasique et 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn. Concernant les patients traités par l’ustekinumab, la fréquence des infections a été de 0,91 par patient-année de suivi et celle des infections graves de 0,02 par patient-année (178 infections graves pour 10 953 patient-années de suivi), les infections graves rapportées incluaient abcès anal, cellulite, pneumonie, 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 et la maladie de Crohn, l’incidence des tumeurs malignes à l’exception des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,12 pour 100 patient-années chez les patients traités par ustekinumab (1 patient pour 829 patient-années de suivi) comparé à 0,26 chez les patients traités par placebo (1 patient pour 385 patient-années de suivi). L’incidence des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,48 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (4 patients pour 829 patient-années de suivi) comparé à 0,52 chez les patients traités par placebo (2 patients pour 385 patient-années de suivi). Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn, représentant 10 935 patient-années d’exposition chez 5 884 patients, le suivi médian était de 1,0 année ; 3,2 années pour les études dans le psoriasis, 1,0 année pour les études dans le rhumatisme psoriasique et 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn. Des tumeurs malignes, excluant les cancers de la peau non-mélanome ont été rapportées chez 58 patients pour 10 935 patient-années de suivi (incidence de 0,53 pour 100 patients-année 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 = 0,87 [intervalle de confiance à 95% : 0,66, 1,14], 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 la prostate, le mélanome, les cancers colorectaux et du sein.

L'incidence des cancers de la peau non-mélanome était de 0,49 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (53 patients pour 10 919 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer de la peau basocellulaire versus spinocellulaire [4 : 1] est comparable au ratio attendu dans la population générale (voir rubrique 4.4). **Hypersensibilité et réactions liées à la perfusion** Dans les études d'induction sur la maladie de Crohn, 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, 2,4% des 466 patients traités par placebo et 2,6% des 470 patients traités par la dose recommandée d'ustekinumab ont rapporté des événements indésirables survenus pendant ou dans l'heure suivant la perfusion. **Immunogénicité** Dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, moins de 8% des patients traités par ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab. Dans les études cliniques sur la maladie de Crohn, moins de 3% des patients traités par 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 préjudiciait pas de la réponse clinique. **Population pédiatrique** Effets indésirables observés chez les adolescents de 12 ans et plus atteints de psoriasis en plaques La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans une étude de Phase 3 chez 110 patients âgés de 12 à 17 ans sur une durée allant jusqu'à 60 semaines. Dans cette étude, les événements indésirables rapportés étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques. **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. **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 IgG1 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 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 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, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn. 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 et sur la maladie de Crohn 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. **Immunitisation** 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 pneumococciques 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) ≥ 220 et ≤ 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 ≥ 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-TNFα. Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'un précédent traitement anti-TNF et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNFα. Dans cette étude, 29,1% des patients avaient présenté une réponse initiale insuffisante (non-répondeurs primaires), 69,4% avaient répondu mais étaient en échec après une réponse initiale (non-répondeurs secondaires) et 36,4% étaient intolérants aux anti-TNFα. 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-TNFα (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNFα 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 3). Chez les patients traités par ustekinumab, la réponse et la rémission cliniques étaient significativement 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 3 : 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%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Réponse clinique (100 points), semaine 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Réponse clinique (100 points), semaine 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Réponse 70 points, semaine 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Réponse 70 points, semaine 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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 a p < 0,001 b 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 du RCP de STELARA Solution injectable (flacon) et Solution injectable en seringue préremplie). Une proportion significativement supérieure de patients a maintenu une rémission et une réponse clinique dans les groupes traités par ustekinumab comparativement au groupe placebo à la semaine 44 (voir Tableau 4). **Tableau 4 : 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)**

	Placebo*	90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 128 [†]	90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 129 [†]
Rémission clinique	36%	53% ^a	49% ^b
Réponse clinique	44%	59% ^b	58% ^b
Rémission clinique sans corticoïdes	30%	47% ^a	43% ^c
Rémission clinique chez les patients :			
en rémission au début du traitement d'entretien	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
issus de l'étude CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^f	57% (41/72)
naïfs d'anti-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^f	57% (30/53)
issus de l'étude CRD3001 [§]	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. † Patients présentant une réponse clinique 100 points à l'ustekinumab au début du traitement d'entretien ‡ Patients ayant présenté un échec sous traitement conventionnel, mais pas sous traitement anti-TNFα § Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNFα a p < 0,01 b p < 0,05 c 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. **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 > 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 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. **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 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **5.2 Propriétés pharmacocinétiques** Chez les patients présentant une maladie de Crohn, après la dose d'induction intraveineuse recommandée, le pic médian de la concentration (Vz) d'ustekinumab, observé 1 heure après la perfusion, était de 126,1 µg/mL. **Distribution** Le volume de distribution médian pendant la phase finale (Vz) après administration observé 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 (t1/2) de l'ustekinumab était d'environ 3 semaines chez les patients présentant 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 (Cmax 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. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la variabilité de la clairance de l'ustekinumab était affectée par le poids corporel, le taux d'albumine sérique, la CRP, le statut d'échec aux anti-TNF, le sexe, l'origine ethnique (asiatique versus non-asiatique) et le statut d'anticorps anti-ustekinumab, tandis que le poids corporel était la variable principale affectant le volume de distribution. L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination de l'ustekinumab. L'impact de ces covariables statistiquement significatives sur les paramètres pharmacocinétiques respectifs était de ± 20% lorsqu'elles étaient évaluées sur une plage représentative de valeurs ou de catégories. Cet impact est cohérent avec la variabilité globale observée dans 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'altèrent pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4 ; voir rubrique 4.5). **5.3 Données de sécurité précliniques** 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 de toxicité, 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 L-histidine Monochlorhydrate monohydraté de L-histidine L-méthionine Polysorbate 80 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 4 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 diluée et préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique. 1. Calculer la dose et le nombre de dilutions 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 solution pour perfusion peut être conservée jusqu'à quatre heures avant la 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 2340 Beerse Belgique **8. MISE A JOUR DE TEXTE : 14/09/2017**