

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 45 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon à utilisation unique contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ 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 injectable.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

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 du psoriasis.

Posologie

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 2)

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Enfants et adolescents (< 18 ans)

En l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité, STELARA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins 18 ans.

Insuffisance rénale et hépatique

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

Mode d'administration

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

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

Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Infection évolutive sévère (par exemple une tuberculose active).

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 avant l'utilisation de STELARA chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3 concernant les infections évolutives sévères).

Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être dépistés pour la tuberculose. STELARA ne doit pas être donné à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 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 et pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant STELARA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après traitement.

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

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité. Certains patients qui ont reçu STELARA dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8).

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques graves ont été rapportées depuis la commercialisation, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioedèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de STELARA doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

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

Les patients recevant STELARA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

Traitement immunosuppresseur concomitant

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec STELARA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

Immunothérapie

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

Populations spécifiques

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans ou plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la tolérance n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence doit être envisagée pendant le traitement des sujets âgés.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Dans l'analyse pharmacocinétique réalisée sur la population de patients des études de phase III, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acetylsalicylique, 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.

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA (voir rubrique 4.4).

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).

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser STELARA pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Allaitement

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous sont issues de 3 études incluant 2 266 patients dont 1 970 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 285 pendant au moins 1 an et 373 pendant au moins 18 mois.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés :

- Infections graves
- Tumeurs malignes

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis avec l'ustekinumab étaient la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures. La plupart étaient légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement à l'étude.

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

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

Système Organe Classe	Fréquence : Effet Indésirable
Infections et infestations	Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Fréquent : Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures
Troubles du système immunitaire	Fréquent: réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie, angioedème)

Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation)

Infections

Dans les études contrôlées chez des patients atteints de psoriasis, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques chez les patients présentant un psoriasis, le taux d'infections a été de 1,39 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab et de 1,21 dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab (5 infections graves chez 407 patient-années) et de 0,02 dans le groupe placebo (3 infections graves chez 177 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 1,24 par patient-année et celle des infections graves de 0,01 par patient-année (24 infections graves chez 2 251 patient-années), les infections graves rapportées comprenaient des cellulites, diverticulites, ostéomyélites, infections virales, gastroentérites, pneumonies et infections des voies urinaires.

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

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,25 pour 100 patient-années dans le groupe de patients ustekinumab (1 patient sur 406 patient-années) *versus* 0,57 dans le groupe placebo (1 patient sur 177 patient-années). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,74 par 100 patient-années dans le groupe traité par l'ustekinumab (3 patients sur 406 patient-années) et de 1,13 dans le groupe placebo (2 patients sur 176 patient-années).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes excluant les cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,36 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (8 patients sur 2 249 patient-années). Les tumeurs malignes rapportées comprenaient des cancers du sein, du colon, de la tête et du cou, du rein, de la prostate et de la thyroïde. Le taux de survenue des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par l'ustekinumab a été comparable à celui attendu dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,68 [intervalle de confiance à 95% : 0,29-1,34]). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux était de 0,80 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (18 patients sur 2 245 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des rash et des urticaires ont été observés chez < 2% des patients.

Immunogénicité

Environ 5% des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab, en général à faible concentration. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre le développement de ces anticorps et les réactions au site d'injection. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'ustekinumab; cependant, la présence d'anticorps ne préjuge pas de la réponse clinique.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Des doses uniques allant jusqu'à 4,5 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans qu'une dose limite toxique n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de dépister tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23 en empêchant ces cytokines de se lier à leur récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité des cellules porteuses du récepteur médiée par le complément ou par les anticorps. 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. IL-12 et IL-23 participent à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation de cellules natural killer (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. Cependant, un trouble de régulation des IL-12 et IL-23 est associé à des maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis. L'ustekinumab inhibe l'action des IL-12 et IL-23 dans l'activation des cellules immunitaires telles que l'activation de signaux intracellulaires ou encore des sécrétions de cytokines. En conséquence, l'ustekinumab pourrait stopper les signaux et les cascades cytokiniques qui jouent un rôle important dans la pathologie psoriasique.

Efficacité clinique

La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, *versus* traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept 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 méthotrexate ou 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 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.a.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'étanercept et a évalué la tolérance de l'ustekinumab et celle de l'étanercept. Pendant les 12 semaines *versus* traitement actif, les patients étaient randomisés pour recevoir l'étanercept (50 mg deux fois par semaine), l'ustekinumab 45 mg aux semaines 0 et 4, ou l'ustekinumab 90 mg aux semaines 0 et 4.

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

Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

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

	Etude Psoriasis 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)	
		45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* etanercept.

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

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 la semaine 52, 89% des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) (p < 0,001). A la semaine 76, 84% des patients re-

randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif).

Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte $\geq 50\%$ 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.

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.

Métabolisme

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

Elimination

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

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

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

Linéarité de dose

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

Dose unique vs. doses multiples

Les profils sériques de concentration de l'ustekinumab en fonction du temps étaient généralement prévisibles après administration en sous-cutanée d'une dose unique ou de doses multiples. Les

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

Impact du poids sur la pharmacocinétique

Dans une analyse pharmacocinétique des populations, le poids s'est révélé être la variable impactant le plus significativement la clairance de l'ustekinumab. La CL/F médiane chez les patients de poids > 100 kg était environ 55% plus importante que chez les patients de poids ≤ 100 kg. Le V/F médian chez des patients de poids > 100 kg était environ 37% plus important que chez ceux de poids ≤ 100 kg. Les concentrations sériques médianes résiduelles de l'ustekinumab chez des patients de poids plus élevé (> 100 kg) du groupe 90 mg étaient comparables à celles des patients de poids plus faible (≤ 100 kg) du groupe 45 mg.

Populations spécifiques

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

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

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

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

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/ml n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4; voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les doses utilisées dans les études animales étaient approximativement 45 fois supérieures à la dose maximale équivalente pour l'homme dans le cas d'un psoriasis conduisant 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose

L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

12 mois

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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est fourni sous forme d'une solution stérile dans un flacon de 2 ml en verre de type I à usage unique fermé par un bouchon pelliculé en butylcaoutchouc. 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 sous-cutanée, la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Cette apparence n'est pas inhabituelle pour des solutions protéiques. Le produit 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 produit restant inutilisé dans le flacon et la seringue ne doit pas être utilisé. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 90 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon à utilisation unique contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

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 du psoriasis.

Posologie

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 2).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Enfants et adolescents (< 18 ans)

En l'absence de données sur l'efficacité et la tolérance, STELARA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale et hépatique

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

Mode d'administration

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

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

Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Infection évolutive sévère (par exemple une tuberculose active).

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 avant l'utilisation de STELARA chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3 concernant les infections évolutives sévères).

Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être dépistés pour la tuberculose. STELARA ne doit pas être donné à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 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 et pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant STELARA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après traitement.

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

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité. Certains patients qui ont reçu STELARA dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8).

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques graves ont été rapportées depuis la commercialisation, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioedèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de STELARA doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Vaccinations

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

Les patients recevant STELARA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

Traitement immunosuppresseur concomitant

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec STELARA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

Immunothérapie

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

Populations spécifiques

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans ou plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la tolérance n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence doit être envisagée pendant le traitement des sujets âgés.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Dans l'analyse pharmacocinétique réalisée sur la population de patients des études de phase III, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acetylsalicylique, 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.

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA (voir rubrique 4.4).

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).

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser STELARA pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Allaitement

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous sont issues de 3 études incluant 2 266 patients dont 1 970 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 285 pendant au moins 1 an et 373 pendant au moins 18 mois.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés :

- Infections graves
- Tumeurs malignes

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis avec l'ustekinumab étaient la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures. La plupart étaient légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement à l'étude.

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

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

Système Organe Classe	Fréquence : Effet Indésirable
Infections et infestations	Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Fréquent : Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures
Troubles du système immunitaire	Fréquent: réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie, angioedème)

Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation)

Infections

Dans les études contrôlées chez des patients atteints de psoriasis, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques chez les patients présentant un psoriasis, le taux d'infections a été de 1,39 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab et de 1,21 dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab (5 infections graves chez 407 patient-années) et de 0,02 dans le groupe placebo (3 infections graves chez 177 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 1,24 par patient-année et celle des infections graves de 0,01 par patient-année (24 infections graves chez 2 251 patient-années), les infections graves rapportées comprenaient des cellulites, diverticulites, ostéomyélites, infections virales, gastroentérites, pneumonies et infections des voies urinaires.

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

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,25 pour 100 patient-années dans le groupe de patients ustekinumab (1 patient sur 406 patient-années) *versus* 0,57 dans le groupe placebo (1 patient sur 177 patient-années). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,74 par 100 patient-années dans le groupe traité par l'ustekinumab (3 patients sur 406 patient-années) et de 1,13 dans le groupe placebo (2 patients sur 176 patient-années).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes excluant les cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,36 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (8 patients sur 2 249 patient-années). Les tumeurs malignes rapportées comprenaient des cancers du sein, du colon, de la tête et du cou, du rein, de la prostate et de la thyroïde. Le taux de survenue des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par l'ustekinumab a été comparable à celui attendu dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,68 [intervalle de confiance à 95% : 0,29-1,34]). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux était de 0,80 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (18 patients sur 2 245 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des rash et des urticaires ont été observés chez < 2% des patients.

Immunogénicité

Environ 5% des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab, en général à faible concentration. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre le développement de ces anticorps et les réactions au site d'injection. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'ustekinumab; cependant, la présence d'anticorps ne préjuge pas de la réponse clinique.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Des doses uniques allant jusqu'à 4,5 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans qu'une dose limite toxique n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de dépister tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23 en empêchant ces cytokines de se lier à leur récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité des cellules porteuses du récepteur médiée par le complément ou par les anticorps. 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. IL-12 et IL-23 participent à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation de cellules natural killer (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. Cependant, un trouble de régulation des IL-12 et IL-23 est associé à des maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis. L'ustekinumab inhibe l'action des IL-12 et IL-23 dans l'activation des cellules immunitaires telles que l'activation de signaux intracellulaires ou encore des sécrétions de cytokines. En conséquence, l'ustekinumab pourrait stopper les signaux et les cascades cytokiniques qui jouent un rôle important dans la pathologie psoriasique.

Efficacité clinique

La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, *versus* traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept 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 méthotrexate ou 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 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.a.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'étanercept et a évalué la tolérance de l'ustekinumab et celle de l'étanercept. Pendant les 12 semaines *versus* traitement actif, les patients étaient randomisés pour recevoir l'étanercept (50 mg deux fois par semaine), l'ustekinumab 45 mg aux semaines 0 et 4, ou l'ustekinumab 90 mg aux semaines 0 et 4.

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

Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

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

	Etude Psoriasis 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)	
		45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* étanercept.

^b p=0,012 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 la semaine 52, 89% des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) ($p < 0,001$). A la semaine 76, 84% des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif).

Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte $\geq 50\%$ 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.

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.

Métabolisme

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

Elimination

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

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

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

Linéarité de dose

L'exposition systémique de l'ustekinumab (C_{max} et AUC) a augmenté de manière quasi-proportionnelle à la dose après administration unique intraveineuse à des posologies comprises entre 0,09 mg/kg et

4,5 mg/kg ou après une administration unique sous-cutanée à des posologies comprises entre 24 mg et 240 mg chez des patients présentant un psoriasis.

Dose unique vs. doses multiples

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

Impact du poids sur la pharmacocinétique

Dans une analyse pharmacocinétique des populations, le poids s'est révélé être la variable impactant le plus significativement la clairance de l'ustekinumab. La CL/F médiane chez les patients de poids > 100 kg était environ 55% plus importante que chez les patients de poids ≤ 100 kg. Le V/F médian chez des patients de poids > 100 kg était environ 37% plus important que chez ceux de poids ≤ 100 kg. Les concentrations sériques médianes résiduelles de l'ustekinumab chez des patients de poids plus élevé (> 100 kg) du groupe 90 mg étaient comparables à celles des patients de poids plus faible (≤ 100 kg) du groupe 45 mg.

Populations spécifiques

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

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

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

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

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/ml n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4; voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les doses utilisées dans les études animales étaient approximativement 45 fois supérieures à la dose maximale équivalente pour l'homme dans le cas d'un psoriasis conduisant 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

12 mois

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.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est fourni sous forme d'une solution stérile dans un flacon de 2 ml en verre de type I à usage unique fermé par un bouchon pelliculé en butylcaoutchouc. 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 sous-cutanée, la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Cette apparence n'est pas inhabituelle pour des solutions protéiques. Le produit 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 produit restant inutilisé dans le flacon et la seringue ne doit pas être utilisé. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie à utilisation unique contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en seringue préremplie (injection).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

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 du psoriasis.

Posologie

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 2)

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Enfants et adolescents (< 18 ans)

En l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité, STELARA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale et hépatique

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

Mode d'administration

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

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

Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Infection évolutive sévère (par exemple une tuberculose active).

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 avant l'utilisation de STELARA chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3 concernant les infections évolutives sévères).

Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être dépistés pour la tuberculose. STELARA ne doit pas être donné à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 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 et pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant STELARA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après traitement.

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

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité. Certains patients qui ont reçu STELARA dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8).

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques graves ont été rapportées depuis la commercialisation, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioedèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de STELARA doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Hypersensibilité au latex

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

Vaccinations

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

Les patients recevant STELARA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

Traitement immunosuppresseur concomitant

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec STELARA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

Immunothérapie

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

Populations spécifiques

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans ou plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la tolérance n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence doit être envisagée pendant le traitement des sujets âgés.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Dans l'analyse pharmacocinétique réalisée sur la population de patients des études de phase III, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients (> 5% de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée.

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA (voir rubrique 4.4).

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).

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser STELARA pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Allaitement

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous sont issues de 3 études incluant 2 266 patients dont 1 970 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 285 pendant au moins 1 an et 373 pendant au moins 18 mois.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés :

- Infections graves
- Tumeurs malignes

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis avec l'ustekinumab étaient la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures. La plupart étaient légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement à l'étude.

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

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

Système Organe Classe	Fréquence : Effet Indésirable
Infections et infestations	Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Fréquent : Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures

Troubles du système immunitaire	Fréquent: réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie, angioedème)
Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation)

Infections

Dans les études contrôlées chez des patients atteints de psoriasis, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques chez les patients présentant un psoriasis, le taux d'infections a été de 1,39 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab et de 1,21 dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab (5 infections graves chez 407 patient-années) et de 0,02 dans le groupe placebo (3 infections graves chez 177 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 1,24 par patient-année et celle des infections graves de 0,01 par patient-année (24 infections graves chez 2 251 patient-années), les infections graves rapportées comprenaient des cellulites, diverticulites, ostéomyélites, infections virales, gastroentérites, pneumonies et infections des voies urinaires.

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

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,25 pour 100 patient-années dans le groupe de patients ustekinumab (1 patient sur 406 patient-années) *versus* 0,57 dans le groupe placebo (1 patient sur 177 patient-années). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,74 par 100 patient-années dans le groupe traité par l'ustekinumab (3 patients sur 406 patient-années) et de 1,13 dans le groupe placebo (2 patients sur 176 patient-années).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes excluant les cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,36 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (8 patients sur 2 249 patient-années). Les tumeurs malignes rapportées comprenaient des cancers du sein, du colon, de la tête et du cou, du rein, de la prostate et de la thyroïde. Le taux de survenue des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par l'ustekinumab a été comparable à celui attendu dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,68 [intervalle de confiance à 95% : 0,29-1,34]). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux était de 0,80 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (18 patients sur 2 245 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des rash et des urticaires ont été observés chez < 2% des patients.

Immunogénicité

Environ 5% des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab, en général à faible concentration. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre le développement de ces anticorps et les réactions au site d'injection. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'ustekinumab; cependant, la présence d'anticorps ne préjuge pas de la réponse clinique.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Des doses uniques allant jusqu'à 4,5 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans qu'une dose limite toxique n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de dépister tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23 en empêchant ces cytokines de se lier à leur récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité des cellules porteuses du récepteur médiée par le complément ou par les anticorps. 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. IL-12 et IL-23 participent à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation de cellules natural killer (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. Cependant, un trouble de régulation des IL-12 et IL-23 est associé à des maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis. L'ustekinumab inhibe l'action des IL-12 et IL-23 dans l'activation des cellules immunitaires telles que l'activation de signaux intracellulaires ou encore des sécrétions de cytokines. En conséquence, l'ustekinumab pourrait stopper les signaux et les cascades cytokiniques qui jouent un rôle important dans la pathologie psoriasique.

Efficacité clinique

La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, *versus* traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept 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 méthotrexate ou 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 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.a.d., arrêt du traitement actif). Les patients qui ont été re-randomisés pour recevoir un placebo à la semaine 40 ont reçu à nouveau le traitement par l'ustekinumab à la posologie d'origine lorsqu'ils atteignaient une baisse d'au moins 50% de l'amélioration de leur score PASI obtenue à la semaine 40. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 76 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

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

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

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

Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

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

	Etude Psoriasis 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)	
		45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* étanercept.

^b p=0,012 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 la semaine 52, 89% des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) (p < 0,001). A la semaine 76, 84% des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif).

Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte $\geq 50\%$ 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.

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.

Métabolisme

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

Elimination

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

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

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

Linéarité de dose

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

Dose unique vs. doses multiples

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

Impact du poids sur la pharmacocinétique

Dans une analyse pharmacocinétique des populations, le poids s'est révélé être la variable impactant le plus significativement la clairance de l'ustekinumab. La CL/F médiane chez les patients de poids > 100 kg était environ 55% plus importante que chez les patients de poids ≤ 100 kg. Le V/F médian chez des patients de poids > 100 kg était environ 37% plus important que chez ceux de poids ≤ 100 kg. Les concentrations sériques médianes résiduelles de l'ustekinumab chez des patients de poids plus élevé (> 100 kg) du groupe 90 mg étaient comparables à celles des patients de poids plus faible (≤ 100 kg) du groupe 45 mg.

Populations spécifiques

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

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

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

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

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/ml n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4; voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les doses utilisées dans les études animales étaient approximativement 45 fois supérieures à la dose maximale équivalente pour l'homme dans le cas d'un psoriasis conduisant 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est fourni sous forme d'une solution stérile dans une seringue de 1 ml en verre de type I à usage unique avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protège aiguille en caoutchouc naturel (un dérivé du latex). La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille. STELARA est disponible dans une boîte contenant 1 seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas agiter la solution contenue dans la seringue préremplie STELARA. Avant administration sous-cutanée, la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Cette apparence n'est pas inhabituelle pour des solutions protéiques. Le produit 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 produit restant inutilisé dans la seringue ne doit pas être utilisé. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse

Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque seringue préremplie à utilisation unique contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1 κ 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 injectable en seringue préremplie (injection).

La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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 ou la puvathérapie (voir rubrique 5.1).

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 du psoriasis.

Posologie

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 2).

Sujets âgés (≥ 65 ans)

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

Enfants et adolescents (< 18 ans)

En l'absence de données sur la tolérance et l'efficacité, STELARA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins 18 ans.

Insuffisance rénale et hépatique

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

Mode d'administration

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

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

Pour d'autres précautions particulières de préparation et de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Infection évolutive sévère (par exemple une tuberculose active).

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 avant l'utilisation de STELARA chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3 concernant les infections évolutives sévères).

Avant d'initier le traitement par STELARA, les patients doivent être dépistés pour la tuberculose. STELARA ne doit pas être donné à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 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 et pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant STELARA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après traitement.

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

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de malignité. Certains patients qui ont reçu STELARA dans des études cliniques ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8).

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

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques graves ont été rapportées depuis la commercialisation, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angioedèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction allergique grave, l'administration de STELARA doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Hypersensibilité au latex

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

Vaccinations

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

Les patients recevant STELARA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

Traitement immunosuppresseur concomitant

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec STELARA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

Immunothérapie

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

Populations spécifiques

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans ou plus ayant reçu STELARA, aucune différence globale concernant l'efficacité et la tolérance n'a été observée en comparaison avec les sujets jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence doit être envisagée pendant le traitement des sujets âgés.

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

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée chez l'homme. Dans l'analyse pharmacocinétique réalisée sur la population de patients des études de phase III, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients (> 5% de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée.

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec STELARA (voir rubrique 4.4).

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).

La tolérance et l'efficacité de STELARA en association avec d'autres immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de donnée adaptée concernant l'utilisation de l'ustekinumab chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser STELARA pendant la grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Allaitement

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Les données sur la tolérance de l'ustekinumab rapportées ci-dessous sont issues de 3 études incluant 2 266 patients dont 1 970 patients traités par ustekinumab pendant au moins 6 mois, 1 285 pendant au moins 1 an et 373 pendant au moins 18 mois.

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés :

- Infections graves
- Tumeurs malignes

Les effets indésirables les plus fréquents (> 10%) dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis avec l'ustekinumab étaient la rhinopharyngite et les infections des voies respiratoires supérieures. La plupart étaient légers et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement à l'étude.

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

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

Système Organe Classe	Fréquence : Effet Indésirable
Infections et infestations	Très fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite Fréquent : Cellulite, infection virale des voies respiratoires supérieures

Troubles du système immunitaire	Fréquent: réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare: réactions allergiques graves (incluant anaphylaxie, angioedème)
Affections psychiatriques	Fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur pharyngolaryngée, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : Douleur du dos, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (y compris douleur, gonflement, prurit, induration, hémorragie, ecchymose et irritation)

Infections

Dans les études contrôlées chez des patients atteints de psoriasis, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques chez les patients présentant un psoriasis, le taux d'infections a été de 1,39 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab et de 1,21 dans le groupe placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,01 par patient-année dans le groupe de l'ustekinumab (5 infections graves chez 407 patient-années) et de 0,02 dans le groupe placebo (3 infections graves chez 177 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, concernant les patients traités par l'ustekinumab, la fréquence des infections a été de 1,24 par patient-année et celle des infections graves de 0,01 par patient-année (24 infections graves chez 2 251 patient-années), les infections graves rapportées comprenaient des cellulites, diverticulites, ostéomyélites, infections virales, gastroentérites, pneumonies et infections des voies urinaires.

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

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,25 pour 100 patient-années dans le groupe de patients ustekinumab (1 patient sur 406 patient-années) *versus* 0,57 dans le groupe placebo (1 patient sur 177 patient-années). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,74 par 100 patient-années dans le groupe traité par l'ustekinumab (3 patients sur 406 patient-années) et de 1,13 dans le groupe placebo (2 patients sur 176 patient-années).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, l'incidence des tumeurs malignes excluant les cancers cutanés non-mélanomateux a été de 0,36 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (8 patients sur 2 249 patient-années). Les tumeurs malignes rapportées comprenaient des cancers du sein, du colon, de la tête et du cou, du rein, de la prostate et de la thyroïde. Le taux de survenue des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par l'ustekinumab a été comparable à celui attendu dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,68 [intervalle de confiance à 95% : 0,29-1,34]). L'incidence des cancers cutanés non-mélanomateux était de 0,80 pour 100 patient-années dans le groupe ustekinumab (18 patients sur 2 245 patient-années) (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Dans les études cliniques de l'ustekinumab, des rash et des urticaires ont été observés chez < 2% des patients.

Immunogénicité

Environ 5% des patients traités par l'ustekinumab ont développé des anticorps dirigés contre l'ustekinumab, en général à faible concentration. Aucune corrélation apparente n'a été observée entre le développement de ces anticorps et les réactions au site d'injection. La réponse au traitement tendait à être plus faible chez les patients présentant des anticorps dirigés contre l'ustekinumab; cependant, la présence d'anticorps ne préjuge pas de la réponse clinique.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Des doses uniques allant jusqu'à 4,5 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans qu'une dose limite toxique n'ait été observée. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de dépister tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie avec une forte affinité et spécificité à la sous-unité protéique p40 des cytokines humaines IL-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe l'activité de l'IL-12 et de l'IL-23 en empêchant ces cytokines de se lier à leur récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité des cellules porteuses du récepteur médiée par le complément ou par les anticorps. 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. IL-12 et IL-23 participent à la fonction immunitaire en contribuant à l'activation de cellules natural killer (NK) et à la différenciation et l'activation des lymphocytes T CD4+. Cependant, un trouble de régulation des IL-12 et IL-23 est associé à des maladies à médiation immunitaire telles que le psoriasis. L'ustekinumab inhibe l'action des IL-12 et IL-23 dans l'activation des cellules immunitaires telles que l'activation de signaux intracellulaires ou encore des sécrétions de cytokines. En conséquence, l'ustekinumab pourrait stopper les signaux et les cascades cytokiniques qui jouent un rôle important dans la pathologie psoriasique.

Efficacité clinique

La tolérance et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, *versus* traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept 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 méthotrexate ou 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 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.a.d., arrêt du traitement actif). Les patients qui ont été re-randomisés pour recevoir un placebo à la semaine 40 ont reçu à nouveau le traitement par l'ustekinumab à la posologie d'origine lorsqu'ils atteignaient une baisse d'au moins 50% de l'amélioration de leur score PASI obtenue à la semaine 40. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 76 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

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

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

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

Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir Tableaux 2 et 3).

Tableau 2 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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* placebo (PBO).

^b PGA = Physician Global Assessment

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

	Etude Psoriasis 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)	
		45 mg	90 mg
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	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 ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* étanercept.

^b p=0,012 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 la semaine 52, 89% des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) (p < 0,001). A la semaine 76, 84% des patients re-randomisés du groupe traité en continu étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif).

Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte $\geq 50\%$ 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.

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.

Métabolisme

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

Elimination

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

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

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

Linéarité de dose

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

Dose unique vs. doses multiples

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

Impact du poids sur la pharmacocinétique

Dans une analyse pharmacocinétique des populations, le poids s'est révélé être la variable impactant le plus significativement la clairance de l'ustekinumab. La CL/F médiane chez les patients de poids > 100 kg était environ 55% plus importante que chez les patients de poids ≤ 100 kg. Le V/F médian chez des patients de poids > 100 kg était environ 37% plus important que chez ceux de poids ≤ 100 kg. Les concentrations sériques médianes résiduelles de l'ustekinumab chez des patients de poids plus élevé (> 100 kg) du groupe 90 mg étaient comparables à celles des patients de poids plus faible (≤ 100 kg) du groupe 45 mg.

Populations spécifiques

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

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

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

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

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude *in vitro* sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/ml n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4; voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Les doses utilisées dans les études animales étaient approximativement 45 fois supérieures à la dose maximale équivalente pour l'homme dans le cas d'un psoriasis conduisant 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
L-histidine
Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est fourni sous forme d'une solution stérile dans une seringue de 1 ml en verre de type I à usage unique avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protège aiguille en caoutchouc naturel (un dérivé du latex). La seringue est équipée d'un dispositif de protection de l'aiguille. STELARA est disponible dans une boîte contenant 1 seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas agiter la solution contenue dans la seringue préremplie STELARA. Avant administration sous-cutanée, la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration. La solution est limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair et peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Cette apparence n'est pas inhabituelle pour des solutions protéiques. Le produit 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 produit restant inutilisé dans la seringue ne doit pas être utilisé. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/004

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 janvier 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) d'origine biologique

Gallus Biopharmaceuticals, LLC
Office and correspondence address: 4777 LeBourget Drive
Manufacturing site address: 4766 LaGuardia Drive
St. Louis, MO 63134
USA

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

Janssen Biologics (Ireland)
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ireland

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
NL-2333 CB Leiden
The Netherlands

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit).

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit garantir qu'avant le lancement de Stelara, tous les professionnels de santé qui sont susceptibles de prescrire ou d'utiliser Stelara ont reçu une documentation de formation contenant les éléments suivants :

- Guides d'information pour les professionnels de sante
- Kit d'information des patients

Les messages clés et les éléments inclus dans les guides d'information pour les professionnels de santé sont définis comme suit :

- Le Résumé des Caractéristiques du Produit;
- Les recommandations locales sur le dépistage de la tuberculose;
- Le risque d'infections graves dont la salmonellose, la tuberculose et autres infections mycobactériennes;

- Le risque de réaction d'hypersensibilité, dont allergie au latex;
- Le risque de tumeurs malignes.

Les messages clés du kit d'information des patients sont définis comme suit :

- La notice d'information patient;
- Le risque de réactivation d'une tuberculose latente et des informations concernant le dépistage de la tuberculose conformément aux recommandations locales;
- Le risque d'infections graves dont la salmonellose, la tuberculose et autres infections mycobactériennes;
- Le risque de réaction d'hypersensibilité, dont allergie au latex;
- Le risque potentiel de tumeurs malignes;
- Les techniques appropriées d'auto-administration de Stelara, dont l'utilisation des seringues préremplies.

- **AUTRES CONDITIONS**

Système de Pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 d'Autorisation de Mise sur le Marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

Plan de Gestion du Risque

Le titulaire de l'AMM s'est engagé à réaliser des activités additionnelles de pharmacovigilance et des études détaillées dans le Plan de Pharmacovigilance, comme accepté dans la version 3.0 du Plan de Gestion du Risque (PGR) présenté en Module 1.8.2 de la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché ainsi que toute mise à jour ultérieure du PGR en accord avec le CHMP

Conformément au guideline du CHMP sur les Systèmes de Gestion du Risque des médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR doit être déposée en même temps que les prochains Periodic Safety Update Reports (PSUR).

La mise à jour du PGR doit être soumise

- Lorsqu'une nouvelle information, qui pourrait avoir un impact sur les données acuelles de sécurité, sur le plan de pharmacovigilance ou sur les activités de minimisation du risque, est reçue
- Dans les 60 jours suivants le passage d'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque)
- A la demande de l'Agence européenne du médicament

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DU FLACON (45 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 45 mg solution injectable
ustekinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
45 mg/0,5 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

STELARA 45 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON (45 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

STELARA 45 mg solution injectable
ustekinumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

45 mg/0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DU FLACON (90 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 90 mg solution injectable
ustekinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable
90 mg/1 ml
1 flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

STELARA 90 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON (90 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

STELARA 90 mg solution injectable
ustekinumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

90 mg/1 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DE LA SERINGUE PREREMPLIE (45 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie
ustekinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparation injectable. Le conditionnement de ce médicament contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
45 mg/0,5 ml
1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

STELARA 45 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE (45 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

STELARA 45 mg injectable
ustekinumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

45 mg/0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR DE LA SERINGUE PREREMPLIE (90 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie
ustekinumab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, eau pour préparation injectable. Le conditionnement de ce médicament contient du latex. Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie
90 mg/1 ml
1 seringue préremplie

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ne pas agiter.
Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/494/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

STELARA 90 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DE LA SERINGUE PREREMPLIE (90 mg)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

STELARA 90 mg injectable
ustekinumab
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

90 mg/1 ml

6. AUTRES

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

STELARA 45 mg solution injectable

Ustekinumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que STELARA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser STELARA
3. Comment utiliser STELARA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver STELARA
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE STELARA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

STELARA appartient à un groupe de médicaments appelé immunosuppresseurs (médicaments qui inhibent votre système immunitaire). STELARA contient une substance active qui s'appelle ustekinumab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines spécifiques dans le corps.

STELARA est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui ne peuvent pas utiliser ou qui ne répondent pas à d'autres traitements ou à la photothérapie. Cette maladie est responsable d'une inflammation de votre peau et de vos ongles. STELARA réduira l'inflammation ainsi que d'autres signes de la maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER STELARA

N'utilisez jamais STELARA

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ustekinumab ou à l'un des autres composants contenus dans STELARA (listés dans la rubrique 6 « Que contient STELARA »)
- Si vous avez une infection évolutive que votre médecin considère importante, (voir aussi rubrique « Faites attention avec STELARA »)

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Faites attention avec STELARA

Votre médecin va évaluer votre état de santé avant chaque traitement. Assurez-vous d'informer votre médecin de toutes les maladies dont vous souffrez avant chaque traitement. Consultez votre médecin avant d'utiliser STELARA si vous avez :

- **Infections**
 - **Vous devez informer votre médecin si vous avez une infection quelle qu'elle soit** STELARA peut diminuer votre capacité à lutter contre les infections. Certaines infections pourraient aussi devenir graves.

- Informez votre médecin si vous avez des signes d'infection, même s'ils sont minimes. Il peut s'agir d'une fièvre, d'une fatigue, d'une toux, de symptômes grippaux, d'une diarrhée, de problèmes dentaires ou d'une sensation de brûlures quand vous urinez. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Il est très important d'informer votre médecin si vous avez une infection qui ne guérit pas ou qui revient à répétition.
- Informez votre médecin si vous avez des lésions ou des plaies de la peau - elles pourraient s'infecter.
- **Tuberculose (TB)**
 - Informez votre médecin si vous avez eu la tuberculose. Informez-le également si vous avez été en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose.
 - Votre médecin va vous examiner pour la tuberculose et va réaliser un test pour voir si vous avez la tuberculose, avant que vous ne receviez STELARA.
 - Si votre médecin pense que vous êtes à risque pour la tuberculose, des médicaments contre la tuberculose pourraient vous être prescrits. Ceci se fera avant que vous ne commenciez le traitement par STELARA, et pendant le traitement par STELARA.
- **Cancer.** Les immunosuppresseurs tels que STELARA diminuent l'activité du système immunitaire. Ceci pourrait augmenter le risque de cancer. Informez votre médecin si vous avez déjà eu un cancer de n'importe quel type.
- **Vaccinations.** Informez votre médecin si vous vous êtes récemment fait vacciner ou si vous allez vous faire vacciner.
- **D'autres traitements pour le psoriasis.** Informez votre médecin si vous recevez en même temps un autre immunosuppresseur ou une photothérapie (quand votre corps est traité avec de la lumière spécifique ultra-violet (UV)) pendant l'utilisation de STELARA, ces traitements peuvent aussi réduire l'activité de votre système immunitaire. La combinaison de ces traitements n'a pas été étudiée et elle peut augmenter le risque de maladies lié à un affaiblissement du système immunitaire.

Si vous n'êtes pas sûr d'être ou non dans l'un des cas ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains types de vaccins ne doivent pas vous être donnés pendant votre traitement par STELARA.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de d'utiliser STELARA :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être pendant l'utilisation de STELARA. Les effets de STELARA chez les femmes enceintes sont inconnus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte et vous devez prendre une contraception adaptée pendant toute l'utilisation de STELARA et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par STELARA.
- Si vous allaitez ou vous pensez allaiter pendant l'utilisation de STELARA. Votre médecin va décider si vous devez utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de STELARA sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines sont inconnus.

3. COMMENT UTILISER STELARA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Il est important de discuter avec votre médecin quand vous recevrez vos injections et lors des rendez-vous de suivi.

Quelle quantité de STELARA est administrée

- Votre médecin va décider de la quantité de STELARA dont vous avez besoin et pour quelle durée
- Celle-ci peut dépendre de votre poids
- La dose initiale habituelle est 45 mg d'ustekinumab. Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante 4 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines
- Les patients pesant plus de 100 kg peuvent recevoir 90 mg au lieu de 45 mg.

Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)

STELARA n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents (de moins de 18 ans) car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Comment STELARA est administré

- STELARA est administré par injection sous votre peau (sous-cutanée)
- Au début, un médecin ou une infirmière pourra réaliser l'injection de STELARA. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même.

Parlez à votre médecin de toute question sur l'auto-injection de STELARA. Voir ci-après rubrique « Instructions pour l'administration » pour d'autres informations sur comment injecter STELARA.

Si vous avez utilisé plus de STELARA que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de STELARA ou si vous en avez trop reçu, parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Gardez toujours sur vous l'emballage extérieur, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser STELARA

Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin ou pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser STELARA

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser STELARA. Cependant, les symptômes pour lesquels STELARA vous a été prescrit peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, STELARA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés. Cependant certains patients peuvent avoir des effets indésirables graves et nécessiter un traitement spécifique.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- **Signes d'une réaction allergique** tels qu'un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui pourrait causer des difficultés pour avaler ou respirer; rash cutané; urticaire; gonflement des mains, des pieds ou des chevilles

- **Signes d'infection (y compris la tuberculose)** tels que fièvre, fatigue ou difficulté à respirer, toux persistante, symptômes grippaux, sueurs nocturnes, diarrhées, plaies, problèmes dentaires et sensation de brûlure lorsque vous urinez.

Les effets indésirables peuvent se produire à certaines fréquences qui sont définies comme suit :

- très fréquent : effet rapporté chez plus de 1 patient sur 10
- fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 1 000
- rare : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 10 000
- très rare : effet rapporté chez moins de 1 patient sur 10 000
- non connu : fréquence qui ne peut pas être estimée d'après les données disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec STELARA :

Très fréquent:

- Infection de la gorge ou des voies respiratoires

Fréquent:

- Dépression
- Vertiges
- Mal de tête
- Mal de gorge
- Nez bouché ou congestionné
- Diarrhée
- Démangeaisons
- Eruption cutanée
- Urticaire
- Douleur du dos ou musculaire
- Fatigue
- Rougeurs au site d'injection
- Inflammation des tissus sous cutanés. Les signes d'inflammation sont : chaleur, gonflement, rougeur et douleur

Peu fréquent:

- Douleur, gonflement, démangeaisons, induration, saignements, contusions et irritation au site d'injection.

Rare :

- Réactions allergiques graves incluant anaphylaxie, angioedème. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure sifflements, étourdissements et gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés à avaler ou à respirer.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER STELARA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas agiter les flacons de STELARA. Une agitation prolongée et vigoureuse peut endommager le médicament.

Ne pas utiliser STELARA

- Après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
 - Si le liquide est décoloré, laiteux ou si vous voyez des particules étrangères qui flottent (voir rubrique 6 « Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur »).
 - Si vous savez ou pensez que le produit a pu être exposé à des températures extrêmes (telles qu'une congélation ou un réchauffement accidentel).
 - Si le produit a été vigoureusement agité.
 - Si le scellage est endommagé.
- STELARA est à usage unique. Tout produit inutilisé restant dans le flacon et la seringue doit être jeté.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient STELARA

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque flacon contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml.
- Les autres composants sont : saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair. La solution peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Elle est fournie dans un emballage cartonné contenant un flacon unidose en verre de 2 ml. Chaque flacon contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml de solution injectable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Pays Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tél/Tel: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél: + 32 14 649 411

България

Johnson & Johnson d.o.o.
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
15000 Praha 5
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa,
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building
Triq ġdida fi triq Valletta
Luqa LQA 6000
Malta
TEL: 00356 2397 6000/6412

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel:+43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 -237 60 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson d.o.o.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 Bucuresti
Tel : +40 21 207 18 00

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3
LV-1004, Rīga
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 4014 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Plynárská 7/B
824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

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

INSTRUCTIONS POUR L'ADMINISTRATION

Au début du traitement, votre professionnel de santé peut vous aider à réaliser la première injection. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection de STELARA, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger STELARA avec d'autres liquides pour injection.
- Ne pas agiter les flacons de STELARA. Une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Ne pas utiliser le médicament s'il a été fortement agité.

1. Contrôlez le nombre de flacons et préparez le matériel :

Sortez le(s) flacon(s) du réfrigérateur. Laissez reposer le flacon pendant une demi-heure environ. Ceci permettra au liquide d'atteindre une température confortable pour l'injection (température ambiante).

Vérifiez le(s) flacon(s) pour être sûr

- que le nombre de flacons et le dosage sont corrects
 - Si votre posologie est de 45 mg vous allez recevoir un flacon de STELARA 45 mg
 - Si votre posologie est de 90 mg vous allez recevoir deux flacons de STELARA 45 mg et vous aurez besoin de vous faire deux injections. Choisissez 2 sites distincts pour réaliser ces injections (par exemple une injection dans la cuisse droite et l'autre injection dans la cuisse gauche), et réalisez ces injections l'une après l'autre. Utilisez une aiguille ainsi qu'une seringue neuves pour chaque injection.
- qu'il s'agit du bon médicament
- que la date de péremption n'est pas dépassée
- que le flacon n'est pas endommagé et que le scellage n'est pas cassé
- que la solution dans le flacon est limpide à légèrement opalescente (brillant comme une perle) et incolore à jaune clair.
- que la solution n'est pas décolorée ou laiteuse et ne contient aucune particule étrangère
- que la solution n'est pas congelée.
- Rassemblez tout ce dont vous avez besoin et étalez le sur une surface propre. Ceci inclut une seringue, une aiguille, des lingettes antiseptiques, du coton ou de la gaze et un container imperforable (voir la Figure 1).

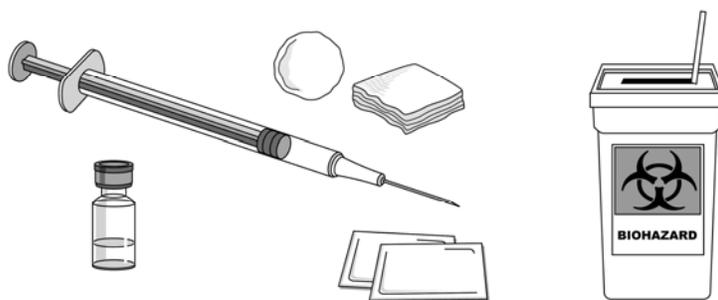


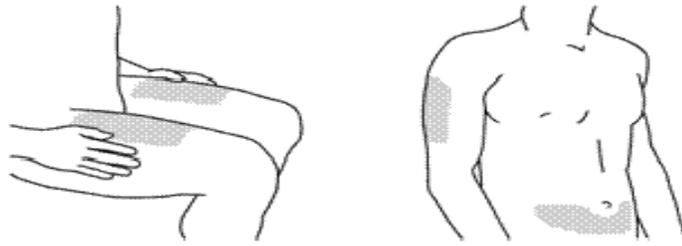
Figure 1

2. Choisissez et préparez le site d'injection :

Choisissez un site d'injection (voir la Figure 2)

- STELARA doit être administré par injection sous la peau (sous-cutanée)
- Le haut de la cuisse ou le pourtour du ventre (abdomen) à au moins 5 centimètres du nombril sont de bons endroits pour l'injection
- Si possible, ne pas utiliser les parties de la peau qui ont des lésions de psoriasis

- Si quelqu'un vous assiste pour faire l'injection, il pourra aussi choisir le haut des bras comme site d'injection.



***les zones grises correspondent aux sites d'injection recommandés**

Figure 2

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous très bien les mains avec du savon et de l'eau chaude
- Essuyez l'endroit de la peau où vous allez recevoir l'injection avec une lingette antiseptique
- **Ne plus** toucher cet endroit avant de faire l'injection.

3. Préparez la dose :

- Enlevez l'opercule du flacon (voir la Figure 3)

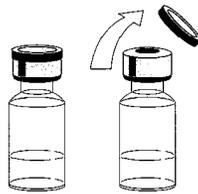


Figure 3

- Ne pas enlever le bouchon
- Nettoyez le bouchon avec un tampon antiseptique
- Posez le flacon sur une surface plane.
- Retirez le capuchon de l'aiguille
- Ne pas toucher l'aiguille ni mettre l'aiguille en contact avec quoi que ce soit
- Introduisez l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc
- Mettez le flacon et la seringue à l'envers, tête en bas
- Tirez le piston de la seringue pour aspirer la quantité requise de liquide dans la seringue telle que prescrite par votre médecin (0,5 ml)
- Il est important que l'aiguille reste toujours dans le liquide. Ceci empêche la formation de bulles d'air dans la seringue (voir la Figure 4)



Figure 4

- Retirer l'aiguille du flacon
- Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut pour voir si elle contient des bulles d'air
- S'il y a des bulles d'air, tapotez légèrement sur le côté de la seringue jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers le haut de la seringue (voir la Figure 5)

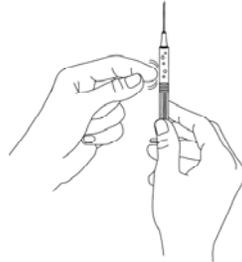


Figure 5

- Poussez ensuite doucement le piston jusqu'à ce que tout l'air (mais pas de liquide) soit enlevé
- Ne pas poser la seringue ni mettre l'aiguille en contact avec quoi que ce soit.

4. Injectez la dose :

- Pincez doucement la peau nettoyée entre votre pouce et votre index. Ne pas serrer trop fort
- Enfoncez l'aiguille au niveau de la peau pincée
- Poussez le piston avec votre pouce aussi loin que possible afin d'injecter tout le liquide.
- Appuyez lentement et de manière uniforme, en tenant toujours la peau légèrement pincée
- Quand le piston est poussé aussi loin que possible, enlevez l'aiguille et lâchez la peau

5. Après l'injection :

- Appliquez une lingette antiseptique sur le site d'injection et appuyez quelques secondes après l'injection
- Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. Ceci est normal.
- Vous pouvez appuyer le coton ou la gaze sur le site d'injection et le maintenir pendant 10 secondes
- Ne frottez pas votre peau. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

6. Elimination:

- Les seringues et aiguilles usagées doivent être placées dans un container imperforable tel qu'une boîte à aiguille. Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour la sécurité des autres, ne réutilisez jamais aiguilles et seringues. L'élimination des boîtes à aiguilles doit se faire conformément à la réglementation locale
- Les flacons vides, lingettes antiseptiques, et autres fournitures peuvent être jetés dans votre poubelle.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

STELARA 90 mg solution injectable

Ustekinumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que STELARA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser STELARA
3. Comment utiliser STELARA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver STELARA
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE STELARA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

STELARA appartient à un groupe de médicaments appelé immunosuppresseurs (médicaments qui inhibent votre système immunitaire). STELARA contient une substance active qui s'appelle ustekinumab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines spécifiques dans le corps.

STELARA est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui ne peuvent pas utiliser ou qui ne répondent pas à d'autres traitements ou à la photothérapie. Cette maladie est responsable d'une inflammation de votre peau et de vos ongles. STELARA réduira l'inflammation ainsi que d'autres signes de la maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER STELARA

N'utilisez jamais STELARA

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ustekinumab ou à l'un des autres composants contenus dans STELARA (listés dans la rubrique 6 « Que contient STELARA »)
- Si vous avez une infection évolutive que votre médecin considère importante, (voir aussi rubrique « Faites attention avec STELARA »)

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Faites attention avec STELARA

Votre médecin va évaluer votre état de santé avant chaque traitement. Assurez-vous d'informer votre médecin de toutes les maladies dont vous souffrez avant chaque traitement. Consultez votre médecin avant d'utiliser STELARA si vous avez :

- **Infections**
 - **Vous devez informer votre médecin si vous avez une infection quelle qu'elle soit** STELARA peut diminuer votre capacité à lutter contre les infections. Certaines infections pourraient aussi devenir graves.

- Informez votre médecin si vous avez des signes d'infection, même s'ils sont minimes. Il peut s'agir d'une fièvre, d'une fatigue, d'une toux, de symptômes grippaux, d'une diarrhée, de problèmes dentaires ou d'une sensation de brûlures quand vous urinez. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Il est très important d'informer votre médecin si vous avez une infection qui ne guérit pas ou qui revient à répétition.
- Informez votre médecin si vous avez des lésions ou des plaies de la peau - elles pourraient s'infecter.
- **Tuberculose (TB)**
 - Informez votre médecin si vous avez eu la tuberculose. Informez-le également si vous avez été en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose.
 - Votre médecin va vous examiner pour la tuberculose et va réaliser un test pour voir si vous avez la tuberculose, avant que vous ne receviez STELARA.
 - Si votre médecin pense que vous êtes à risque pour la tuberculose, des médicaments contre la tuberculose pourraient vous être prescrits. Ceci se fera avant que vous ne commenciez le traitement par STELARA, et pendant le traitement par STELARA.
- **Cancer.** Les immunosuppresseurs tels que STELARA diminuent l'activité du système immunitaire. Ceci pourrait augmenter le risque de cancer. Informez votre médecin si vous avez déjà eu un cancer de n'importe quel type.
- **Vaccinations.** Informez votre médecin si vous vous êtes récemment fait vacciner ou si vous allez vous faire vacciner.
- **D'autres traitements pour le psoriasis.** Informez votre médecin si vous recevez en même temps un autre immunosuppresseur ou une photothérapie (quand votre corps est traité avec de la lumière spécifique ultra-violet (UV)) pendant l'utilisation de STELARA, ces traitements peuvent aussi réduire l'activité de votre système immunitaire. La combinaison de ces traitements n'a pas été étudiée et elle peut augmenter le risque de maladies lié à un affaiblissement du système immunitaire.

Si vous n'êtes pas sûr d'être ou non dans l'un des cas ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains types de vaccins ne doivent pas vous être donnés pendant votre traitement par STELARA.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de d'utiliser STELARA :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être pendant l'utilisation de STELARA. Les effets de STELARA chez les femmes enceintes sont inconnus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte et vous devez prendre une contraception adaptée pendant toute l'utilisation de STELARA et jusqu'à 15 semaines au moins près le dernier traitement par STELARA.
- Si vous allaitez ou vous pensez allaiter pendant l'utilisation de STELARA. Votre médecin va décider si vous devez utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de STELARA sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines sont inconnus.

3. COMMENT UTILISER STELARA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Il est important de discuter avec votre médecin quand vous recevrez vos injections et lors des rendez-vous de suivi.

Quelle quantité de STELARA est administrée

- Votre médecin va décider de la quantité de STELARA dont vous avez besoin et pour quelle durée
- Celle-ci peut dépendre de votre poids
- La dose initiale habituelle est 45 mg d'ustekinumab. Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante 4 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines
- Les patients pesant plus de 100 kg peuvent recevoir 90 mg au lieu de 45 mg.

Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)

STELARA n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents (de moins de 18 ans) car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Comment STELARA est administré

- STELARA est administré par injection sous votre peau (sous-cutanée)
- Au début, un médecin ou une infirmière pourra réaliser l'injection de STELARA. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même.

Parlez à votre médecin de toute question sur l'auto-injection de STELARA. Voir ci-après rubrique « Instructions pour l'administration » pour d'autres informations sur comment injecter STELARA.

Si vous avez utilisé plus de STELARA que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de STELARA ou si vous en avez trop reçu, parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Gardez toujours sur vous l'emballage extérieur, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser STELARA

Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin ou pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser STELARA

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser STELARA. Cependant, les symptômes pour lesquels STELARA vous a été prescrit peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, STELARA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés. Cependant certains patients peuvent avoir des effets indésirables graves et nécessiter un traitement spécifique.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical urgent :

- **Signes d'une réaction allergique** tels qu'un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui pourrait causer des difficultés pour avaler ou respirer; rash cutané; urticaire; gonflement des mains, des pieds ou des chevilles

- **Signes d'infection (y compris la tuberculose)** tels que fièvre, fatigue ou difficulté à respirer, toux persistante, symptômes grippaux, sueurs nocturnes, diarrhées, plaies, problèmes dentaires et sensation de brûlure lorsque vous urinez.

Les effets indésirables peuvent se produire à certaines fréquences qui sont définies comme suit :

- très fréquent : effet rapporté chez plus de 1 patient sur 10
- fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 1 000
- rare : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 10 000
- très rare : effet rapporté chez moins de 1 patient sur 10 000
- non connu : fréquence qui ne peut pas être estimée d'après les données disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec STELARA :

Très fréquent:

- Infection de la gorge ou des voies respiratoires

Fréquent:

- Dépression
- Vertiges
- Mal de tête
- Mal de gorge
- Nez bouché ou congestionné
- Diarrhée
- Démangeaisons
- Eruption cutanée
- Urticair
- Douleur du dos ou musculaire
- Fatigue
- Rougeurs au site d'injection
- Inflammation des tissus sous cutanés. Les signes d'inflammation sont : chaleur, gonflement, rougeur et douleur

Peu fréquent:

- Douleur, gonflement, démangeaisons, induration, saignements, contusions et irritation au site d'injection.

Rare

- Réactions allergiques graves incluant anaphylaxie, angioedème. Les symptômes d'une réaction allergique grave peuvent inclure sifflements, étourdissements et gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge, pouvant provoquer des difficultés à avaler ou à respirer.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER STELARA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas agiter les flacons de STELARA. Une agitation prolongée et vigoureuse peut endommager le médicament.

Ne pas utiliser STELARA

- Après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
 - Si le liquide est décoloré, laiteux ou si vous voyez des particules étrangères qui flottent (voir rubrique 6 « Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur »).
 - Si vous savez ou pensez que le produit a pu être exposé à des températures extrêmes (telles qu'une congélation ou un réchauffement accidentel).
 - Si le produit a été vigoureusement agité.
 - Si le scellage est endommagé
- STELARA est à usage unique. Tout produit inutilisé restant dans le flacon et la seringue doit être jeté.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient STELARA

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque flacon contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml.
- Les autres composants sont : saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair. La solution peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Elle est fournie dans un emballage cartonné contenant un flacon unidose en verre de 2 ml. Chaque flacon contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml de solution injectable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Pays Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tél/Tel: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél: +32 14 649 411

България

Johnson & Johnson d.o.o.
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
15000 Praha 5
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa,
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building
Triq ġdida fi triq Valletta
Luqa LQA 6000
Malta
TEL: 00356 2397 6000/6412

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel:+43 1 610 300

Polska

JANSSEN-CILAG POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 -237 60 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson d.o.o.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 Bucuresti
Tel : +40 21 207 18 00

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3,
LV-1004, Rīga
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 4014 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Plynárenská 7/B
824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

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

INSTRUCTIONS POUR L'ADMINISTRATION

Au début du traitement, votre professionnel de santé peut vous aider à réaliser la première injection. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection de STELARA, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger STELARA avec d'autres liquides pour injection
- Ne pas agiter les flacons de STELARA. Une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Ne pas utiliser le médicament s'il a été fortement agité.

1. Contrôlez le nombre de flacons et préparez le matériel :

Sortez le(s) flacon(s) du réfrigérateur. Laissez reposer le flacon pendant une demi-heure environ. Ceci permettra au liquide d'atteindre une température confortable pour l'injection (température ambiante).

Vérifiez le(s) flacon(s) pour être sûr

- que le nombre de flacons et le dosage sont corrects
 - Si votre posologie est de 90 mg vous allez recevoir un flacon de STELARA 90 mg.
 - qu'il s'agit du bon médicament
 - que la date de péremption n'est pas dépassée
 - que le flacon n'est pas endommagé et que le scellage n'est pas cassé
 - que la solution dans le flacon est limpide à légèrement opalescente (brillant comme une perle) et incolore à jaune clair.
 - que la solution n'est pas décolorée, ou laiteuse et ne contient aucune particule étrangère
 - que la solution n'est pas congelée.
- Rassemblez tout ce dont vous avez besoin et étalez le sur une surface propre. Ceci inclut une seringue, une aiguille, des lingettes antiseptiques, du coton ou de la gaze et un container imperforable (voir la Figure 1).

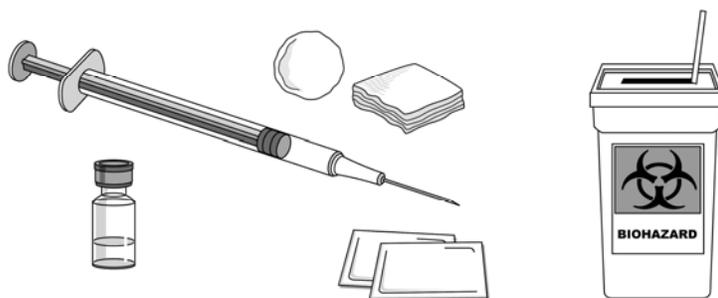


Figure 1

2. Choisissez et préparez le site d'injection :

Choisissez un site d'injection (voir la Figure 2)

- STELARA doit être administré par injection sous la peau (sous-cutanée)
- Le haut de la cuisse ou le pourtour du ventre (abdomen) à au moins 5 centimètres du nombril sont de bons endroits pour l'injection
- Si possible, ne pas utiliser les parties de la peau qui ont des lésions de psoriasis
- Si quelqu'un vous assiste pour faire l'injection, il pourra aussi choisir le haut des bras comme site d'injection.

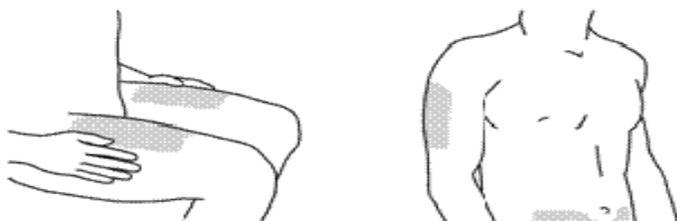


Figure 2

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous très bien les mains avec du savon et de l'eau chaude
- Essuyez l'endroit de la peau où vous allez recevoir l'injection avec une lingette antiseptique
- **Ne plus** toucher cet endroit avant de faire l'injection.

3. Préparez la dose :

- Enlevez l'opercule du flacon (voir la Figure 3)

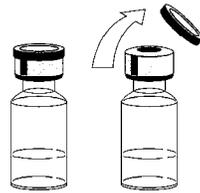


Figure 3

- Ne pas enlever le bouchon
- Nettoyez le bouchon avec un tampon antiseptique
- Posez le flacon sur une surface plane.
- Retirez le capuchon de l'aiguille
- Ne pas toucher l'aiguille ni mettre l'aiguille en contact avec quoi que ce soit
- Introduisez l'aiguille à travers le bouchon en caoutchouc
- Mettez le flacon et la seringue à l'envers, tête en bas
- Tirez le piston de la seringue pour aspirer la quantité requise de liquide dans la seringue telle que prescrite par votre médecin (1 ml)
- Il est important que l'aiguille reste toujours dans le liquide. Ceci empêche la formation de bulles d'air dans la seringue (voir la Figure 4)



Figure 4

- Retirer l'aiguille du flacon

- Tenez la seringue avec l'aiguille pointant vers le haut pour voir si elle contient des bulles d'air
- S'il y a des bulles d'air, tapotez légèrement sur le côté de la seringue jusqu'à ce que les bulles d'air remontent vers le haut de la seringue (voir la Figure 5)



Figure 5

- Poussez ensuite doucement le piston jusqu'à ce que tout l'air (mais pas de liquide) soit enlevé
- Ne pas poser la seringue ni mettre l'aiguille en contact avec quoi que ce soit.

4. Injectez la dose :

- Pincez doucement la peau nettoyée entre votre pouce et votre index. Ne pas serrer trop fort
- Enfoncez l'aiguille au niveau de la peau pincée
- Poussez le piston avec votre pouce aussi loin que possible afin d'injecter tout le liquide.
- Appuyez lentement et de manière uniforme, en tenant toujours la peau légèrement pincée
- Quand le piston est poussé aussi loin que possible, enlevez l'aiguille et lâchez la peau

5. Après l'injection :

- Appliquez une lingette antiseptique sur le site d'injection et appuyez quelques secondes après l'injection
- Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. Ceci est normal.
- Vous pouvez appuyer le coton ou la gaze sur le site d'injection et le maintenir pendant 10 secondes
- Ne frottez pas votre peau. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

6. Elimination :

- Les seringues et aiguilles usagées doivent être placées dans un container imperforable tel qu'une boîte à aiguille. Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour la sécurité des autres, ne réutilisez jamais aiguilles et seringues. L'élimination des boîtes à aiguilles doit se faire conformément à la réglementation locale
- Les flacons vides, lingettes antiseptiques, et autres fournitures peuvent être jetés dans votre poubelle.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

STELARA 45 mg solution injectable en seringue préremplie Ustekinumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que STELARA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser STELARA
3. Comment utiliser STELARA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver STELARA
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE STELARA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

STELARA appartient à un groupe de médicaments appelé immunosuppresseurs (médicaments qui inhibent votre système immunitaire). STELARA contient une substance active qui s'appelle ustekinumab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines spécifiques dans le corps.

STELARA est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui ne peuvent pas utiliser ou qui ne répondent pas à d'autres traitements ou à la photothérapie. Cette maladie est responsable d'une inflammation de votre peau et de vos ongles. STELARA réduira l'inflammation ainsi que d'autres signes de la maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER STELARA

N'utilisez jamais STELARA

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ustekinumab ou à l'un des autres composants contenus dans STELARA (listés dans la rubrique 6 « Que contient STELARA »)
- Si vous avez une infection évolutive que votre médecin considère importante, (voir aussi rubrique « Faites attention avec STELARA »)

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Faites attention avec STELARA

Votre médecin va évaluer votre état de santé avant chaque traitement. Assurez-vous d'informer votre médecin de toutes les maladies dont vous souffrez avant chaque traitement. Consultez votre médecin avant d'utiliser STELARA si vous avez :

- **Infections**
 - **Vous devez informer votre médecin si vous avez une infection quelle qu'elle soit** STELARA peut diminuer votre capacité à lutter contre les infections. Certaines infections pourraient aussi devenir graves.

- Informez votre médecin si vous avez des signes d'infection, même s'ils sont minimes. Il peut s'agir d'une fièvre, d'une fatigue, d'une toux, de symptômes grippaux, d'une diarrhée, de problèmes dentaires ou d'une sensation de brûlures quand vous urinez. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Il est très important d'informer votre médecin si vous avez une infection qui ne guérit pas ou qui revient à répétition.
- Informez votre médecin si vous avez des lésions ou des plaies de la peau - elles pourraient s'infecter.
- **Tuberculose (TB)**
 - Informez votre médecin si vous avez eu la tuberculose. Informez-le également si vous avez été en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose.
 - Votre médecin va vous examiner pour la tuberculose et va réaliser un test pour voir si vous avez la tuberculose, avant que vous ne receviez STELARA.
 - Si votre médecin pense que vous êtes à risque pour la tuberculose, des médicaments contre la tuberculose pourraient vous être prescrits. Ceci se fera avant que vous ne commenciez le traitement par STELARA, et pendant le traitement par STELARA.
- **Hypersensibilité au latex :** le conditionnement de ce médicament contient du latex. Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes allergiques au latex. Informez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique au latex ou si vous avez développé une réaction allergique suite à une injection de STELARA.
- **Cancer.** Les immunosuppresseurs tels que STELARA diminuent l'activité du système immunitaire. Ceci pourrait augmenter le risque de cancer. Informez votre médecin si vous avez déjà eu un cancer de n'importe quel type.
- **Vaccinations.** Informez votre médecin si vous vous êtes récemment fait vacciner ou si vous allez vous faire vacciner.
- **D'autres traitements pour le psoriasis.** Informez votre médecin si vous recevez en même temps un autre immunosuppresseur ou une photothérapie (quand votre corps est traité avec de la lumière spécifique ultra-violet (UV)) pendant l'utilisation de STELARA, ces traitements peuvent aussi réduire l'activité de votre système immunitaire. La combinaison de ces traitements n'a pas été étudiée et elle peut augmenter le risque de maladies lié à un affaiblissement du système immunitaire.

Si vous n'êtes pas sûr d'être ou non dans l'un des cas ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains types de vaccins ne doivent pas vous être donnés pendant votre traitement par STELARA.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser STELARA :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être pendant l'utilisation de STELARA. Les effets de STELARA chez les femmes enceintes sont inconnus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte et vous devez prendre une contraception adaptée pendant toute l'utilisation de STELARA et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par STELARA.
- Si vous allaitez ou vous pensez allaiter pendant l'utilisation de STELARA. Votre médecin va décider si vous devez utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de STELARA sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines sont inconnus.

3. COMMENT UTILISER STELARA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Il est important de discuter avec votre médecin quand vous recevrez vos injections et lors des rendez-vous de suivi.

Quelle quantité de STELARA est administrée

- Votre médecin va décider de la quantité de STELARA dont vous avez besoin et pour quelle durée
- Celle-ci peut dépendre de votre poids
- La dose initiale habituelle est 45 mg d'ustekinumab. Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante 4 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines
- Les patients pesant plus de 100 kg peuvent recevoir 90 mg au lieu de 45 mg.

Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)

STELARA n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents (de moins de 18 ans) car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Comment STELARA est administré

- STELARA est administré par injection sous votre peau (sous-cutanée)
- Au début, un médecin ou une infirmière pourra réaliser l'injection de STELARA. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même.

Parlez à votre médecin de toute question sur l'auto-injection de STELARA. Voir ci-après rubrique « Instructions pour l'administration » pour d'autres informations sur comment injecter STELARA.

Si vous avez utilisé plus de STELARA que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de STELARA ou si vous en avez trop reçu, parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Gardez toujours sur vous l'emballage extérieur, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser STELARA

Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin ou pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser STELARA

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser STELARA. Cependant, les symptômes pour lesquels STELARA vous a été prescrit peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, STELARA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés. Cependant certains patients peuvent avoir des effets indésirables graves et nécessiter un traitement spécifique.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous – vous pourriez avoir besoin d’un traitement médical urgent :

- **Signes d’une réaction allergique** tels qu’un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui pourrait causer des difficultés pour avaler ou respirer; rash cutané; urticaire; gonflement des mains, des pieds ou des chevilles
- **Signes d’infection (y compris la tuberculose)** tels que fièvre, fatigue ou difficulté à respirer, toux persistante, symptômes grippaux, sueurs nocturnes, diarrhées, plaies, problèmes dentaires et sensation de brûlure lorsque vous urinez.

Les effets indésirables peuvent se produire à certaines fréquences qui sont définies comme suit :

- très fréquent : effet rapporté chez plus de 1 patient sur 10
- fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 1 000
- rare : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 10 000
- très rare : effet rapporté chez moins de 1 patient sur 10 000
- non connu : fréquence qui ne peut pas être estimée d’après les données disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec STELARA :

Très fréquent:

- Infection de la gorge ou des voies respiratoires

Fréquent:

- Dépression
- Vertiges
- Mal de tête
- Mal de gorge
- Nez bouché ou congestionné
- Diarrhée
- Démangeaisons
- Eruption cutanée
- Urticaire
- Douleur du dos ou musculaire
- Fatigue
- Rougeurs au site d’injection
- Inflammation des tissus sous cutanés. Les signes d’inflammation sont : chaleur, gonflement, rougeur et douleur

Peu fréquent:

- Douleur, gonflement, démangeaisons, induration, saignements, contusions et irritation au site d’injection.

Rare :

- Réactions allergiques graves incluant anaphylaxie, angioedème. Les symptômes d’une réaction allergique grave peuvent inclure sifflements, étourdissements et gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés à avaler ou à respirer.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER STELARA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (2°C-8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas agiter les seringues préremplies de STELARA. Une agitation prolongée et vigoureuse peut endommager le médicament.

Ne pas utiliser STELARA

- Après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Si le liquide est décoloré, laiteux ou si vous voyez des particules étrangères qui flottent (voir rubrique 6 « Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur »).
- Si vous savez ou pensez que le produit a pu être exposé à des températures extrêmes (telles qu'une congélation ou un réchauffement accidentel).
- Si le produit a été vigoureusement agité.

STELARA est à usage unique. Tout produit inutilisé restant dans la seringue doit être jeté.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient STELARA

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml.
- Les autres composants sont : saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair. La solution peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Elle est fournie dans un emballage cartonné contenant une seringue préremplie unidose en verre de 1 ml. Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 ml de solution injectable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Pays Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tél/Tel: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél: +32 14 649 411

България

Johnson & Johnson d.o.o.
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
15000 Praha 5
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building
Triq ġdida fi triq Valletta
Luqa LQA 6000
Malta
TEL: 00356 2397 6000/6412

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa,
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel:+43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Polska

JANSSEN-CILAG POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżeczka 24
02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 -237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy Les Moulineaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3
LV-1004, Rīga
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

România

Johnson & Johnson d.o.o.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 Bucuresti
Tel : +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 4014 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Plynárenská 7/B
824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

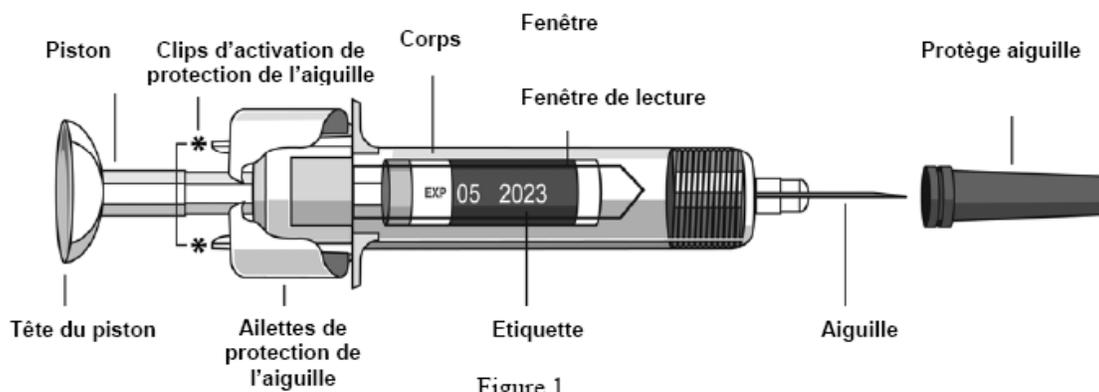
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUCTIONS POUR L'ADMINISTRATION

Au début du traitement, votre professionnel de santé peut vous aider à réaliser la première injection. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection de STELARA, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger STELARA avec d'autres liquides pour injection.
- Ne pas agiter les seringues préremplies de STELARA. Une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Ne pas utiliser le médicament s'il a été fortement agité.

La Figure 1 montre à quoi ressemble la seringue préremplie.



1. Contrôlez le nombre de seringues préremplies et préparez le matériel :

Préparation pour l'utilisation des seringues préremplies

- Sortez la(les) seringue(s) préremplie(s) du réfrigérateur. Laissez reposer la seringue préremplie en dehors de son emballage pendant une demi-heure environ. Ceci permettra au liquide d'atteindre une température confortable pour l'injection (température ambiante). Ne retirez pas le protège aiguille pendant le temps nécessaire à l'atteinte de la température ambiante.
- Maintenez la seringue préremplie par le corps de la seringue avec l'aiguille protégée vers le haut.
- Ne tenez pas la seringue par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille ou le protège aiguille.
- Ne tirez à aucun moment sur le piston.
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie jusqu'à ce que ce soit le moment de le faire.
- Ne touchez pas les clips d'activation de protection de l'aiguille (indiqués par des astérisques * dans la Figure 1) afin d'éviter de recouvrir prématurément l'aiguille avec le système de protection de l'aiguille.

Vérifiez le(s) seringue(s) préremplie(s) pour être sûr

- que le nombre de seringues préremplies et le dosage sont corrects
 - Si votre posologie est de 45 mg vous allez recevoir une seringue préremplie de STELARA 45 mg
 - Si votre posologie est de 90 mg vous allez recevoir deux seringues préremplies de STELARA 45 mg et vous aurez besoin de vous faire deux injections. Choisissez 2 sites distincts pour réaliser ces injections (par exemple une injection dans la cuisse droite et l'autre injection dans la cuisse gauche), et réalisez ces injections l'une après l'autre.
- qu'il s'agit du bon médicament
- que la date de péremption n'est pas dépassée
- que la seringue préremplie n'est pas endommagée

- que la solution dans la seringue préremplie est limpide à légèrement opalescente (brillant comme une perle) et incolore à jaune clair
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas décolorée ou laiteuse et ne contient aucune particule étrangère
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas congelée.
- Rassemblez tout ce dont vous avez besoin et étalez le sur une surface propre. Ceci inclut des lingettes antiseptiques, du coton ou de la gaze et un container imperforable.

2. Choisissez et préparez le site d'injection :

Choisissez un site d'injection (voir la Figure 2)

- STELARA doit être administré par injection sous la peau (sous-cutanée)
- Le haut de la cuisse ou le pourtour du ventre (abdomen) à au moins 5 centimètres du nombril sont de bons endroits pour l'injection
- Si possible, ne pas utiliser les parties de la peau qui ont des lésions de psoriasis
- Si quelqu'un vous assiste pour faire l'injection, il pourra aussi choisir le haut des bras comme site d'injection.



***les zones grises correspondent aux sites d'injection recommandés**

Figure 2

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous très bien les mains avec du savon et de l'eau chaude
- Essuyez l'endroit de la peau où vous allez recevoir l'injection avec une lingette antiseptique
- **Ne plus** toucher cet endroit avant de faire l'injection.

3. Retirez le protège aiguille (voir Figure 3) :

- Le protège aiguille ne doit **pas** être retiré tant que vous n'êtes pas prêt à injecter la dose
- Prenez la seringue préremplie, tenez la par le corps de la seringue avec une main
- Retirez le protège aiguille et jetez le. Ne touchez pas le piston pendant que vous faites cela

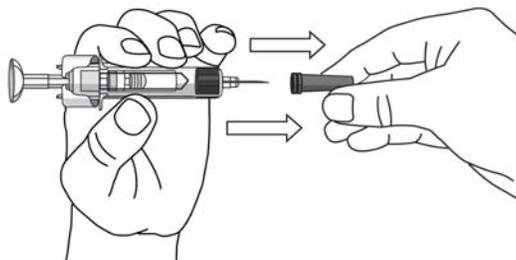


Figure 3

- Vous pouvez apercevoir une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal et ne nécessite pas d'être éliminé
- Ne touchez pas l'aiguille ou ne la laissez pas toucher une quelconque surface
- N'utilisez pas la seringue préremplie si elle tombe sans le protège aiguille. Si cela arrive, contactez votre médecin ou votre pharmacien
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

4. Injection de la dose :

- Tenez la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce sur le haut de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer doucement la peau propre entre le pouce et l'index. Ne pressez pas trop fort.
- Ne tirez à aucun moment sur le piston.
- En un geste unique et rapide, insérez l'aiguille à travers la peau aussi loin qu'elle peut aller (voir Figure 4).

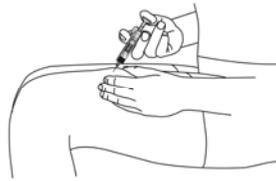


Figure 4

- Injectez tout le médicament en poussant sur le piston jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir Figure 5).

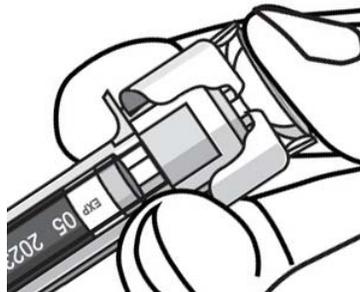


Figure 5

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, continuez de maintenir la pression sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir Figure 6).

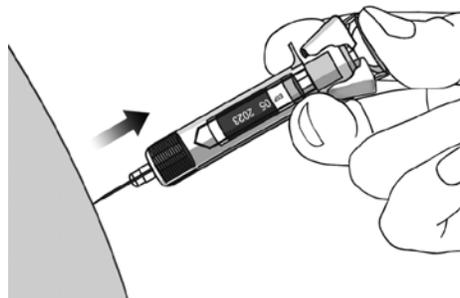


Figure 6

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston afin de permettre à la seringue vide de remonter jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement recouverte par le système de protection de l'aiguille, comme le montre la Figure 7.

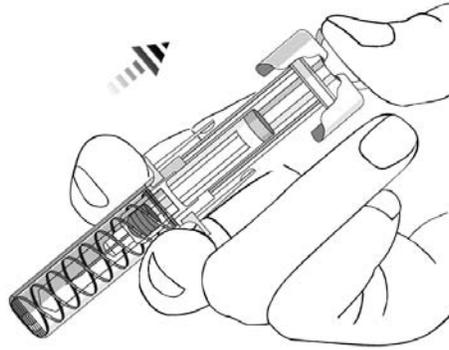


Figure 7

5. Après l'injection :

- Appliquez une lingette antiseptique sur le site d'injection et appuyez quelques secondes après l'injection.
- Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. Ceci est normal.
- Vous pouvez appuyer le coton ou la gaze sur le site d'injection et le maintenir pendant 10 secondes.
- Ne frottez pas votre peau. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

6. Elimination:

- Les seringues usagées doivent être placées dans un container imperforable tel qu'une boîte à aiguilles (voir Figure 8). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour la sécurité des autres, ne réutilisez jamais une seringue. L'élimination des boîtes à aiguilles doit se faire conformément à la réglementation locale
- Les lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetées dans votre poubelle.



Figure 8

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

STELARA 90 mg solution injectable en seringue préremplie

Ustekinumab

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez tout effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que STELARA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser STELARA
3. Comment utiliser STELARA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver STELARA
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE STELARA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

STELARA appartient à un groupe de médicaments appelé immunosuppresseurs (médicaments qui inhibent votre système immunitaire). STELARA contient une substance active qui s'appelle ustekinumab, un anticorps monoclonal. Les anticorps monoclonaux sont des protéines qui reconnaissent et se lient à d'autres protéines spécifiques dans le corps.

STELARA est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère chez les patients adultes qui ne peuvent pas utiliser ou qui ne répondent pas à d'autres traitements ou à la photothérapie. Cette maladie est responsable d'une inflammation de votre peau et de vos ongles. STELARA réduira l'inflammation ainsi que d'autres signes de la maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER STELARA

N'utilisez jamais STELARA

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à l'ustekinumab ou à l'un des autres composants contenus dans STELARA (listés dans la rubrique 6 « Que contient STELARA »)
- Si vous avez une infection évolutive que votre médecin considère importante, (voir aussi rubrique « Faites attention avec STELARA »)

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations ci-dessus s'applique à vous, parlez-en avec votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Faites attention avec STELARA

Votre médecin va évaluer votre état de santé avant chaque traitement. Assurez-vous d'informer votre médecin de toutes les maladies dont vous souffrez avant chaque traitement. Consultez votre médecin avant d'utiliser STELARA si vous avez :

- **Infections**
 - **Vous devez informer votre médecin si vous avez une infection quelle qu'elle soit** STELARA peut diminuer votre capacité à lutter contre les infections. Certaines infections pourraient aussi devenir graves.

- Informez votre médecin si vous avez des signes d'infection, même s'ils sont minimes. Il peut s'agir d'une fièvre, d'une fatigue, d'une toux, de symptômes grippaux, d'une diarrhée, de problèmes dentaires ou d'une sensation de brûlures quand vous urinez. Si vous n'êtes pas sûr, parlez-en à votre médecin immédiatement.
- Il est très important d'informer votre médecin si vous avez une infection qui ne guérit pas ou qui revient à répétition.
- Informez votre médecin si vous avez des lésions ou des plaies de la peau - elles pourraient s'infecter.
- **Tuberculose (TB)**
 - Informez votre médecin si vous avez eu la tuberculose. Informez-le également si vous avez été en contact avec quelqu'un qui pourrait avoir la tuberculose.
 - Votre médecin va vous examiner pour la tuberculose et va réaliser un test pour voir si vous avez la tuberculose, avant que vous ne receviez STELARA.
 - Si votre médecin pense que vous êtes à risque pour la tuberculose, des médicaments contre la tuberculose pourraient vous être prescrits. Ceci se fera avant que vous ne commenciez le traitement par STELARA, et pendant le traitement par STELARA.
- **Hypersensibilité au latex :** le conditionnement de ce médicament contient du latex. Cela peut provoquer des réactions allergiques graves chez les personnes allergiques au latex. Informez votre médecin si vous avez déjà eu une réaction allergique au latex ou si vous avez développé une réaction allergique suite à une injection de STELARA.
- **Cancer.** Les immunosuppresseurs tels que STELARA diminuent l'activité du système immunitaire. Ceci pourrait augmenter le risque de cancer. Informez votre médecin si vous avez déjà eu un cancer de n'importe quel type.
- **Vaccinations.** Informez votre médecin si vous vous êtes récemment fait vacciner ou si vous allez vous faire vacciner.
- **D'autres traitements pour le psoriasis.** Informez votre médecin si vous recevez en même temps un autre immunosuppresseur ou une photothérapie (quand votre corps est traité avec de la lumière spécifique ultra-violet (UV)) pendant l'utilisation de STELARA, ces traitements peuvent aussi réduire l'activité de votre système immunitaire. La combinaison de ces traitements n'a pas été étudiée et elle peut augmenter le risque de maladies lié à un affaiblissement du système immunitaire.

Si vous n'êtes pas sûr d'être ou non dans l'un des cas ci-dessus, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser STELARA.

Utilisation d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Certains types de vaccins ne doivent pas vous être donnés pendant votre traitement par STELARA.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant d'utiliser STELARA :

- Si vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être pendant l'utilisation de STELARA. Les effets de STELARA chez les femmes enceintes sont inconnus. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez éviter de tomber enceinte et vous devez prendre une contraception adaptée pendant toute l'utilisation de STELARA et jusqu'à 15 semaines au moins après le dernier traitement par STELARA.
- Si vous allaitez ou vous pensez allaiter pendant l'utilisation de STELARA. Votre médecin va décider si vous devez utiliser ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets de STELARA sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines sont inconnus.

3. COMMENT UTILISER STELARA

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Il est important de discuter avec votre médecin quand vous recevrez vos injections et lors des rendez-vous de suivi.

Quelle quantité de STELARA est administrée

- Votre médecin va décider de la quantité de STELARA dont vous avez besoin et pour quelle durée
- Celle-ci peut dépendre de votre poids
- La dose initiale habituelle est 45 mg d'ustekinumab. Après la dose initiale, vous recevrez la dose suivante 4 semaines après, puis ensuite toutes les 12 semaines
- Les patients pesant plus de 100 kg peuvent recevoir 90 mg au lieu de 45 mg.

Enfants et adolescents (de moins de 18 ans)

STELARA n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents (de moins de 18 ans) car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Comment STELARA est administré

- STELARA est administré par injection sous votre peau (sous-cutanée)
- Au début, un médecin ou une infirmière pourra réaliser l'injection de STELARA. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même.

Parlez à votre médecin de toute question sur l'auto-injection de STELARA. Voir ci-après rubrique « Instructions pour l'administration » pour d'autres informations sur comment injecter STELARA.

Si vous avez utilisé plus de STELARA que vous n'auriez dû

Si vous avez utilisé plus de STELARA ou si vous en avez trop reçu, parlez-en immédiatement à un médecin ou un pharmacien. Gardez toujours sur vous l'emballage extérieur, même s'il est vide.

Si vous oubliez d'utiliser STELARA

Si vous oubliez une dose, contactez votre médecin ou pharmacien. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser STELARA

Il n'est pas dangereux d'arrêter d'utiliser STELARA. Cependant, les symptômes pour lesquels STELARA vous a été prescrit peuvent revenir.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, STELARA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables sont légers à modérés. Cependant certains patients peuvent avoir des effets indésirables graves et nécessiter un traitement spécifique.

Appelez immédiatement votre médecin si vous présentez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous – vous pourriez avoir besoin d’un traitement médical urgent :

- **Signes d’une réaction allergique** tels qu’un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge qui pourrait causer des difficultés pour avaler ou respirer; rash cutané; urticaire; gonflement des mains, des pieds ou des chevilles
- **Signes d’infection (y compris la tuberculose)** tels que fièvre, fatigue ou difficulté à respirer, toux persistante, symptômes grippaux, sueurs nocturnes, diarrhées, plaies, problèmes dentaires et sensation de brûlure lorsque vous urinez.

Les effets indésirables peuvent se produire à certaines fréquences qui sont définies comme suit :

- très fréquent : effet rapporté chez plus de 1 patient sur 10
- fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 100
- peu fréquent : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 1 000
- rare : effet rapporté chez 1 à 10 patients sur 10 000
- très rare : effet rapporté chez moins de 1 patient sur 10 000
- non connu : fréquence qui ne peut pas être estimée d’après les données disponibles.

Les effets indésirables suivants ont été observés avec STELARA :

Très fréquent:

- Infection de la gorge ou des voies respiratoires

Fréquent:

- Dépression
- Vertiges
- Mal de tête
- Mal de gorge
- Nez bouché ou congestionné
- Diarrhée
- Démangeaisons
- Eruption cutanée
- Urticaire
- Douleur du dos ou musculaire
- Fatigue
- Rougeurs au site d’injection
- Inflammation des tissus sous cutanés. Les signes d’inflammation sont : chaleur, gonflement, rougeur et douleur

Peu fréquent:

- Douleur, gonflement, démangeaisons, induration, saignements, contusions et irritation au site d’injection.

Rare :

- Réactions allergiques graves incluant anaphylaxie, angioedème. Les symptômes d’une réaction allergique grave peuvent inclure sifflements, étourdissements et gonflement du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant provoquer des difficultés à avaler ou à respirer.

Si vous ressentez un des effets mentionnés comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER STELARA

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (2°C-8°C). Ne pas congeler.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas agiter les seringues préremplies de STELARA. Une agitation prolongée et vigoureuse peut endommager le médicament.

Ne pas utiliser STELARA

- Après la date de péremption mentionnée sur l'étiquette et la boîte après "EXP". La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.
- Si le liquide est décoloré, laiteux ou si vous voyez des particules étrangères qui flottent (voir rubrique 6 « Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur »).
- Si vous savez ou pensez que le produit a pu être exposé à des températures extrêmes (telles qu'une congélation ou un réchauffement accidentel).
- Si le produit a été vigoureusement agité.

STELARA est à usage unique. Tout produit inutilisé restant dans la seringue doit être jeté.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égoût ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient STELARA

- La substance active est l'ustekinumab. Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml.
- Les autres composants sont : saccharose, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80 et eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce que STELARA et contenu de l'emballage extérieur

STELARA est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune clair. La solution peut contenir quelques petites particules protéiques translucides ou blanches. Elle est fournie dans un emballage cartonné contenant une seringue préremplie unidose en verre de 1 ml. Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 ml de solution injectable.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Pays Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tél/Tel: + 32 14 649 411

Luxembourg/Luxemburg

JANSSEN-CILAG NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél: +32 14 649 411

България

Johnson & Johnson d.o.o.
Бизнес Парк София,
Младост 4, сграда 4, етаж 3
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Magyarország

JANSSEN-CILAG Kft.
H-2045 Törökbálint, Tó Park
Tel: +36 23-510-919

Česká republika

JANSSEN-CILAG s.r.o.
Karla Engliše 3201/6
15000 Praha 5
Česká republika
Tel: +420 227 012 222

Malta

A.M. Mangion Ltd.
Mangion Building
Triq ġdida fi triq Valletta
Luqa LQA 6000
Malta
TEL: 00356 2397 6000/6412

Danmark

JANSSEN-CILAG A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Nederland

JANSSEN-CILAG B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Deutschland

JANSSEN-CILAG GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137-955-955

Norge

JANSSEN-CILAG A.S.
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: + 47 24 12 65 00

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdtsa,
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Österreich

JANSSEN-CILAG Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel:+43 1 610 300

Ελλάδα

JANSSEN-CILAG Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη
Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

Polska

JANSSEN-CILAG POLSKA Sp. z o.o.
ul. Hżdecka 24
02-135 Warszawa
Tel.: + 48 22 -237 60 00

España

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

Portugal

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
P-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

France

JANSSEN-CILAG
1, rue Camille Desmoulins
TSA 91003
92787 Issy Les Moulinaux
Cedex 9
Tél: 0800 25 50 75 / + 33 1 55 00 44 44

Ireland

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

Ísland

JANSSEN-CILAG
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

JANSSEN-CILAG SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02/2510.1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
filāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3
LV-1004, Rīga
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB "Johnson & Johnson"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

România

Johnson & Johnson d.o.o.
Str. Tipografilor nr. 11-15,
Clădirea S-Park,
Corp A2, Etaj 5
013714 Bucuresti
Tel : +40 21 207 18 00

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska 53
SI-1000, Ljubljana
Tel. +386 1 4014 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Plynárská 7/B
824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

JANSSEN-CILAG OY
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

JANSSEN-CILAG AB
Box 7073
192 07 Sollentuna
Tel +46 8 626 50 00

United Kingdom

JANSSEN-CILAG Ltd.
50 -100 Holmers Farm Way,
High Wycombe,
Buckinghamshire, HP12 4EG
Tel: +44 1 494 567 567

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

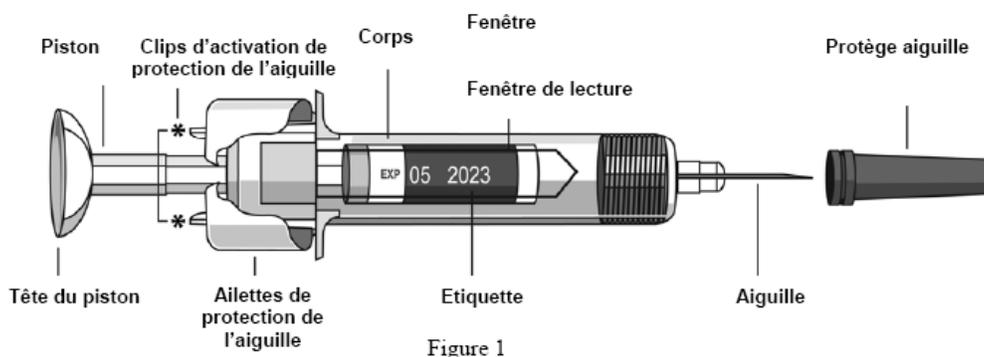
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUCTIONS POUR L'ADMINISTRATION

Au début du traitement, votre professionnel de santé peut vous aider à réaliser la première injection. Cependant, vous et votre médecin pouvez décider que vous réaliserez vous-même vos injections de STELARA. Dans ce cas, vous recevrez une formation qui vous apprendra comment vous injecter STELARA vous-même. Si vous avez des questions sur l'auto-injection de STELARA, parlez-en à votre médecin.

- Ne pas mélanger STELARA avec d'autres liquides pour injection
- Ne pas agiter les seringues préremplies de STELARA. Une agitation vigoureuse peut endommager le médicament. Ne pas utiliser le médicament s'il a été fortement agité.

La figure 1 montre à quoi ressemble la seringue préremplie.



1. Contrôlez le nombre de seringues préremplies et préparez le matériel :

Préparation pour l'utilisation des seringues préremplies

- Sortez le(s) seringue(s) préremplie(s) du réfrigérateur. Laissez reposer la seringue préremplie en dehors de son emballage pendant une demi-heure environ. Ceci permettra au liquide d'atteindre une température confortable pour l'injection (température ambiante). Ne retirez pas le protège aiguille pendant le temps nécessaire à l'atteinte de la température ambiante
- Maintenez la seringue préremplie par le corps de la seringue avec l'aiguille protégée vers le haut
- Ne tenez pas la seringue par la tête du piston, le piston, les ailettes de protection de l'aiguille ou le protège aiguille
- Ne tirez à aucun moment sur le piston
- Ne retirez pas le protège aiguille de la seringue préremplie jusqu'à ce que ce soit le moment de le faire
- Ne touchez pas les clips d'activation de protection de l'aiguille (indiqués par des astérisques * dans la Figure 1) afin d'éviter de recouvrir prématurément l'aiguille avec le système de protection de l'aiguille.

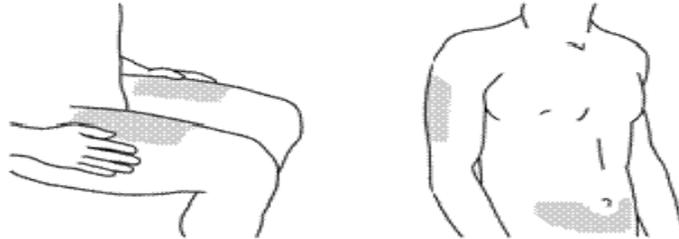
Vérifiez le(s) seringue(s) préremplie(s) pour être sûr

- que le nombre de seringues préremplies et le dosage sont corrects
 - Si votre posologie est de 90 mg vous allez recevoir une seringue préremplie de STELARA 90 mg.
- qu'il s'agit du bon médicament
- que la date de péremption n'est pas dépassée
- que la seringue préremplie n'est pas endommagée
- que la solution dans la seringue préremplie est limpide à légèrement opalescente (brillant comme une perle) et incolore à jaune clair.
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas décolorée, ou laiteuse et ne contient aucune particule étrangère
- que la solution dans la seringue préremplie n'est pas congelée.
- Rassemblez tout ce dont vous avez besoin et étalez le sur une surface propre. Ceci inclut des lingettes antiseptiques, du coton ou de la gaze et un container imperforable.

2. Choisissez et préparez le site d'injection :

Choisissez un site d'injection (voir la Figure 2)

- STELARA doit être administré par injection sous la peau (sous-cutanée)
- Le haut de la cuisse ou le pourtour du ventre (abdomen) à au moins 5 centimètres du nombril sont de bons endroits pour l'injection
- Si possible, ne pas utiliser les parties de la peau qui ont des lésions de psoriasis
- Si quelqu'un vous assiste pour faire l'injection, il pourra aussi choisir le haut des bras comme site d'injection.



*les zones grises correspondent aux sites d'injection recommandés

Figure 2

Préparez le site d'injection

- Lavez-vous très bien les mains avec du savon et de l'eau chaude
- Essuyez l'endroit de la peau où vous allez recevoir l'injection avec une lingette antiseptique
- **Ne plus** toucher cet endroit avant de faire l'injection.

3. Retirez le protège aiguille (voir Figure 3) :

- Le protège aiguille ne doit **pas** être retiré tant que vous n'êtes pas prêt à injecter la dose
- Prenez la seringue préremplie, tenez-la par le corps de la seringue avec une main
- Retirez le protège aiguille et jetez-le. Ne touchez pas le piston pendant que vous faites cela.

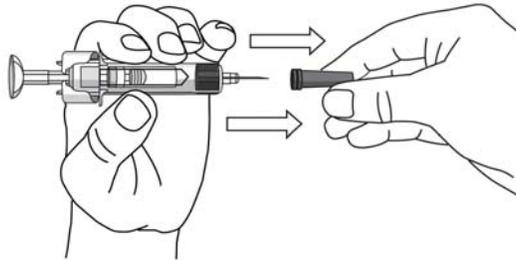


Figure 3

- Vous pouvez apercevoir une bulle d'air dans la seringue préremplie ou une goutte de liquide au bout de l'aiguille. Cela est normal et ne nécessite pas d'être éliminé.
- Ne touchez pas l'aiguille ou ne la laissez pas toucher une quelconque surface.
- N'utilisez pas la seringue préremplie si elle tombe sans le protège aiguille. Si cela arrive, contactez votre médecin ou votre pharmacien
- Injectez la dose immédiatement après avoir retiré le protège aiguille.

4. Injection de la dose :

- Tenez la seringue préremplie avec une main entre le majeur et l'index et placez le pouce sur le haut de la tête du piston et utilisez l'autre main pour pincer doucement la peau propre entre le pouce et l'index. Ne pressez pas trop fort
- Ne tirez à aucun moment sur le piston

- En un geste unique et rapide, insérez l'aiguille à travers la peau aussi loin qu'elle peut aller (voir Figure 4).

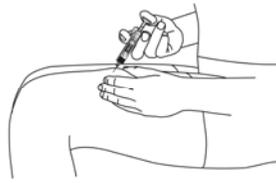


Figure 4

- Injectez tout le médicament en poussant sur le piston jusqu'à ce que la tête du piston soit complètement entre les ailettes de protection de l'aiguille (voir Figure 5).

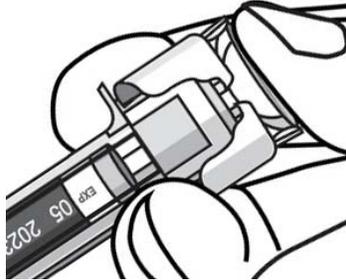


Figure 5

- Lorsque le piston est poussé aussi loin que possible, continuez de maintenir la pression sur la tête du piston, retirez l'aiguille et relâchez la peau (voir Figure 6).

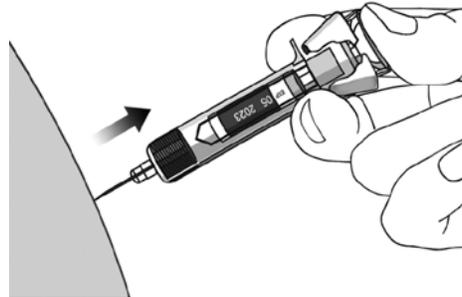


Figure 6

- Retirez doucement votre pouce de la tête du piston afin de permettre à la seringue vide de remonter jusqu'à ce que l'aiguille soit entièrement recouverte par le système de protection de l'aiguille, comme le montre la Figure 7.

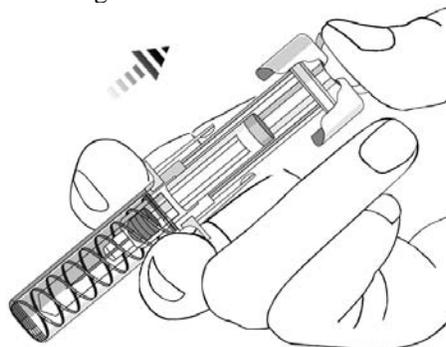


Figure 7

5. Après l'injection :

- Appliquez une lingette antiseptique sur le site d'injection et appuyez quelques secondes après l'injection
- Il peut y avoir un peu de sang ou de liquide au niveau du site d'injection. Ceci est normal.
- Vous pouvez appuyer le coton ou la gaze sur le site d'injection et le maintenir pendant 10 secondes
- Ne frottez pas votre peau. Vous pouvez appliquer un petit pansement sur le site d'injection, si nécessaire.

6. Elimination :

- Les seringues usagées doivent être placées dans un container imperforable tel qu'une boîte à aiguilles (voir Figure 8). Pour votre sécurité et votre santé, ainsi que pour la sécurité des autres, ne réutilisez jamais une seringue. L'élimination des boîtes à aiguilles doit se faire conformément à la réglementation locale.
- Les lingettes antiseptiques et autres fournitures peuvent être jetées dans votre poubelle.



Figure 8