

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Stelara®

Solução Injetável

ustequinumabe

APRESENTAÇÕES

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável de **Stelara®** para infusão intravenosa contém 5 mg de ustequinumabe.

- 130 mg/26 mL.

Excipientes: edetato dissódico di-hidratado, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 80, sacarose, água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Stelara® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A segurança e a eficácia do ustequinumabe foi avaliada em três estudos multicêntricos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) pontuação de > 220 e < 450].

O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguido por um estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizada de 44 semanas (IM-UNITI), representando 52 semanas de tratamento.

Os estudos incluíram 1.409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). O desfecho primário para ambos estudos foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como a redução na pontuação CDAI \geq 100 pontos) na Semana 6. Os dados de eficácia foram coletados e analisados até a Semana 8 para ambos os estudos. Doses concomitantes de medicamentos orais de corticosteroides, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos foram autorizados e 75% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Em ambos os estudos, pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa da dose definida recomendada de aproximadamente de 6 mg/kg (vide Tabela 1), uma dose estabelecida de 130 mg de ustequinumabe ou de placebo na Semana 0 (zero).

Pacientes no UNITI-1 falharam ou foram intolerantes ao tratamento prévio com anti-TNF-alfa. Aproximadamente 48% dos pacientes haviam falhado 1 vez antes do tratamento com anti-TNF-alfa e 52% haviam falhado 2 ou 3 vezes antes do tratamento com anti-TNF-alfa. Neste estudo, 29,1% dos pacientes tiveram uma resposta inicial inadequada (não-respondedores primários), 69,4% responderam, mas deixaram de responder (não-respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes aos tratamentos com anti-TNF-alfa.

Os pacientes do UNITI-2 falharam em pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e eram virgens de tratamento ao anti-TNF-alfa (68,6%) ou tinham recebido anteriormente, mas não falharam com o tratamento com anti-TNF-alfa (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de pacientes estava em resposta clínica e remissão no grupo tratado com ustequinumabe, em comparação ao placebo (Tabela 1). A resposta clínica e remissão foram significativas no início da Semana 3 em pacientes tratados com ustequinumabe e continuou a melhorar até a Semana 8.

Nestes estudos de indução, a eficácia foi maior e melhor sustentada no grupo da dose definida com base no peso corpóreo em comparação com o grupo de dose de 130 mg e a dose definida com base no peso corpóreo é, portanto, a recomendada para indução intravenosa.

Tabela 1: Indução da resposta e remissão clínica nos estudos UNITI-1* e UNITI-2**				
	UNITI-1		UNITI-2	
	Placebo N=247	Dose recomendada	Placebo N=209	Dose recomendada de

		de ustequinumabe N=249		ustequinumabe N=209
Remissão clínica, Semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), Semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta 70 pontos, Semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta 70 pontos, Semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI <150; Resposta clínica é definida como redução na pontuação CDAI de pelo menos 100 pontos ou estar em remissão clínica Resposta 70 pontos é definida como a redução na pontuação CDAI de pelo menos 70 pontos * Falhas no tratamento anti-TNF-alfa ** Falhas no tratamento convencional ^a p < 0,001 ^b p < 0,01				

O estudo de manutenção (IM-UNITI) avaliou 388 pacientes que alcançaram 100 pontos na resposta clínica na Semana 8 de indução com ustequinumabe nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os pacientes foram randomizados para receber um regime de manutenção por via subcutânea com 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas, 90 mg de ustequinumabe a cada 12 semanas ou placebo por 44 semanas [para posologia recomendada de manutenção, vide a bula de **Stelara**[®] solução injetável em caneta pré-preenchida].

Proporções significativamente maiores de pacientes mantiveram resposta e remissão clínica nos grupos tratados com ustequinumabe comparados ao placebo na Semana 44 (Tabela 2).

Tabela 2: Manutenção da resposta e remissão clínica no estudo IM-UNITI (Semana 44; 52 semanas do início da dose de indução)

	Placebo* N=131 ¹	90 mg ustequinumabe a cada 8 semanas N=128 ¹	90 mg ustequinumabe a cada 12 semanas N=129 ¹
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroide	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos pacientes:			
em remissão no início do tratamento de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que falharam ao tratamento convencional, mas não ao tratamento anti-TNF-alfa	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que são virgens de tratamento com anti-TNF-alfa	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram no estudo CRDS 3001 ²	26% (16/61)	41% (23/56)	29% (22/57)
Remissão clínica é definida como pontuação CDAI < 150; Resposta clínica é definida como uma redução de pelo menos 100 pontos na pontuação CDAI ou estar em remissão clínica			
* O grupo placebo consistiu de pacientes que tiveram resposta com Stelara [®] e foram randomizados para receber placebo no início do tratamento de manutenção			
¹ Pacientes que atingiram resposta clínica de 100 pontos com ustequinumabe no início da terapia de manutenção			
² Pacientes que são refratários/intolerantes a anti-TNF-alfa ^a p < 0,01			
^b p < 0,05			
^c nominalmente significativa (p < 0,05)			

No IM-UNITI, 29 de 129 dos pacientes que não mantiveram resposta ao ustequinumabe quando tratados a cada 12 semanas, foram autorizados a ajustar a dose para receber ustequinumabe a cada 8 semanas. A perda de resposta foi definida como um escore CDAI \geq 220 pontos e um aumento de \geq 100 pontos do escore CDAI no momento basal. Nestes pacientes, a remissão clínica foi atingida em 41,4% dos pacientes, 16 semanas após o ajuste de dose.

Pacientes que não atingiram resposta clínica com indução de ustequinumabe na Semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 pacientes) entraram na porção não-aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe injetável na mesma semana 8. Oito semanas depois, 50,5% dos pacientes

obtiveram resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas; entre estes pacientes com administração contínua de dose de manutenção, a maioria manteve a resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na Semana 44, com proporções semelhantes aos pacientes que inicialmente responderam à indução de ustequinumabe.

De 131 pacientes que responderam à indução com ustequinumabe e que foram randomizados para o grupo placebo no início do estudo de manutenção, 51 perderam a resposta posteriormente e receberam 90 mg de ustequinumabe por via subcutânea a cada 8 semanas. A maioria dos pacientes que perderam resposta e retomaram o uso de ustequinumabe em 24 semanas após a infusão de indução. Desses 51 pacientes, 70,6% atingiram resposta clínica e 39,2% atingiram a remissão clínica 16 semanas depois de receber a primeira dose subcutânea de ustequinumabe.

Endoscopia

A cicatrização endoscópica da mucosa foi avaliada em um subestudo com 252 pacientes com doença endoscópica ativa no momento basal. O desfecho primário foi a redução da inflamação da mucosa medida pela Pontuação de Gravidade da Doença Endoscópica Simplificada para a Doença de Crohn (SES-CD), um escore composto em 5 segmentos ileocolônicos de presença/tamanho das úlceras, proporção de superfície mucosa coberta por úlceras, proporção de superfície mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/restrições. Na semana 8, após uma única dose de indução intravenosa, a redução na inflamação da mucosa medida pelo o SES-CD foi superior no grupo tratado com ustequinumabe (n = 155; mudança média = -2,8) em comparação ao grupo tratado com placebo (n = 97; mudança média = -0,7; p = 0,012).

Resposta à fístula

Em um subgrupo de pacientes com fístulas de drenagem no basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de pacientes tratados com ustequinumabe obtiveram uma resposta à fístula ao longo de 44 semanas (definido como redução $\geq 50\%$ do momento basal do estudo de indução no número de fístulas com drenagem) comparado com 5/11 (45,5%) de expostos ao placebo.

Medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde

Qualidade de vida relacionada à saúde específica da doença foi avaliada pelo IBDQ e questionário SF-36. Na Semana 8, pacientes que receberam ustequinumabe apresentaram melhoras maiores estatisticamente significativas e clinicamente significativas na pontuação total de IBDQ e na pontuação SF-36 Componente Físico (PSC) e Componente Mental (MSC). Essas melhoras foram significativamente maiores na semana 8 comparado ao grupo placebo no UNITI-1 (MSC) e

UNITI-2 (PCS, MSC e todas as pontuações). Estas melhoras foram mantidas em pacientes tratados com ustekinumabe no estudo UNITI-1 até a Semana 44.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Stelara[®] é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. **Stelara**[®] inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. **Stelara**[®] não se liga à IL-12 nem à IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que **Stelara**[®] contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou anticorpo contra a célula portadora de receptor. A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. IL-12 e IL-23 participam da função imunológica contribuindo para a ativação das células “natural killer” (NK) e diferenciação e ativação das células T CD4+ em “T helper 1” (Th1) e “T helper 17” (Th17). Entretanto, a regulação anormal da IL-12 e da IL-23 foi associada a doenças mediadas pelo sistema imunológico, como a psoríase. **Stelara**[®] impede a contribuição da IL-12 e da IL-23 na ativação das células imunológicas, como a sinalização intracelular e a secreção de citocinas.

Em pacientes com doença de Crohn, IL-12 e IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos. Isto é acompanhado por aumentos séricos dos níveis de IFN γ e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na doença de Crohn. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a doença de Crohn e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal.

Através da ligação às subunidades P40 compartilhadas da IL-12 e IL-23, **STELARA**[®] exerce seus efeitos clínicos na psoríase e doença de Crohn pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às células Th1 e Th17, que são fundamentais para a patologia destas doenças.

Efeitos farmacodinâmicos

O tratamento com **Stelara**[®] resultou na melhora significativa dos padrões histológicos de psoríase, incluindo hiperplasia epidérmica e proliferação celular. Esses resultados são compatíveis com a eficácia clínica observada.

Em pacientes com psoríase, **Stelara**[®] não teve efeito evidente sobre a porcentagem de populações de células imunológicas circulantes, incluindo os subgrupos de células T de memória e “naives” (virgens) ou os níveis de citocinas circulantes.

O tratamento com **Stelara**[®] resultou em diminuição da expressão gênica dos seus alvos moleculares, IL-12 e IL-23, conforme demonstrado pelas análises de mRNA obtidas com as biópsias de lesão cutânea dos pacientes portadores de psoríase na fase basal e até 2 semanas pós-tratamento. Além disso, **Stelara**[®] exerceu regulação descendente da expressão gênica das citocinas e quimiocinas inflamatórias, como MCP-1, TNF-alfa, IP-10 e IL-8, nas biópsias de lesão cutânea. Esses resultados são compatíveis com o benefício clínico significativo observado com o tratamento com **Stelara**[®].

A resposta clínica (melhora do PASI) pareceu estar relacionada aos níveis séricos de ustequinumabe. Os pacientes com psoríase com melhores respostas clínicas, conforme determinado pela resposta do PASI, apresentaram concentrações séricas medianas mais altas de ustequinumabe do que os com respostas clínicas menores. Em geral, a proporção de pacientes com psoríase que atingiu resposta PASI 75 aumentou com o aumento dos níveis séricos do ustequinumabe. A proporção de pacientes que atingiu resposta PASI 75 na semana 28 aumentou com o aumento dos níveis séricos de ustequinumabe na semana 28.

Dentre os pacientes com peso menor ou igual a 100 kg recebendo dose de 45 mg e os pacientes com mais de 100 kg recebendo dose de 90 mg, 48% dos pacientes atingiram uma melhora clínica significativa, definida como uma melhora de pelo menos 50% no PASI (PASI 50), na semana 4, e 83% dos pacientes atingiram na semana 8.

Em pacientes com doença de Crohn, o tratamento com **Stelara**[®] resultou em um decréscimo significativo nos marcadores inflamatórios incluindo proteína C reativa (CRP) e a calprotectina fecal. Reduções séricas de IFN γ e IL-17A, os quais são regulados pelas citocinas pró-inflamatórias IL-12 e IL-23, foram observadas e mantidas em pacientes tratados com **Stelara**[®] até a Semana 44 em comparação ao placebo. A expressão de genes, tais como IL-12Rbeta1 e IL-23 foi reduzida nos tecidos inflamados do cólon de pacientes com doença de Crohn, que responderam ao tratamento com **Stelara**[®], enquanto não se observaram alterações significativas em pacientes tratados com placebo na Semana 6.

Imunização

Durante a extensão de longo prazo de um estudo Fase 3 de psoríase (PHOENIX 2), tanto os pacientes do grupo controle não tratados sistemicamente para psoríase quanto os pacientes

tratados com **Stelara**[®] por pelo menos 3,5 anos, apresentaram respostas de anticorpos semelhantes para as vacinas contra tétano e pneumocócica polissacarídica. Proporções similares de pacientes desenvolveram níveis protetores de anticorpos antipneumocócico e antitétano; e os títulos de anticorpos foram similares entre os pacientes tratados com **Stelara**[®] e os pacientes do grupo controle.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O tempo mediano para atingir a concentração sérica máxima ($t_{máx}$) foi de 8,5 dias após administração subcutânea única de 90 mg em indivíduos saudáveis. Os valores medianos de $t_{máx}$ do ustequinumabe após administração subcutânea única de 45 mg ou 90 mg em pacientes com psoríase foram equivalentes aos observados em indivíduos saudáveis.

A biodisponibilidade absoluta do ustequinumabe após administração subcutânea única foi estimada em 57,2% nos pacientes com psoríase.

Distribuição

O volume de distribuição mediano durante a fase terminal (V_z) após administração intravenosa única em pacientes com psoríase variou de 57 a 83 mL/kg.

Metabolismo

A via metabólica exata do ustequinumabe não é conhecida.

Eliminação

- A depuração sistêmica mediana (CL) após administração intravenosa única a pacientes com psoríase variou de 1,99 a 2,34 mL/dia/kg.
- A meia-vida mediana ($t_{1/2}$) do ustequinumabe foi de aproximadamente 3 semanas nos pacientes com doença de Crohn e/ou psoríase, variando de 15 a 32 dias em todos os estudos com psoríase.

Linearidade da Dose

A exposição sistêmica do ustequinumabe ($C_{máx}$ e AUC) aumentou de modo aproximadamente proporcional à dose, após administração intravenosa única nas doses de 0,09 mg/kg a 4,5 mg/kg ou após administração subcutânea única nas doses de aproximadamente 24 a 240 mg em pacientes com psoríase.

- **Dose Única versus Doses Múltiplas**

Os perfis de concentração sérica versus tempo do ustequinumabe foram em geral previsíveis após administrações subcutâneas de dose única ou doses múltiplas. Em pacientes com psoríase, as concentrações séricas do estado de equilíbrio do ustequinumabe foram atingidas na semana 28 após doses subcutâneas iniciais nas semanas 0 e 4, seguidas de doses a cada 12 semanas. A concentração mínima mediana do estado de equilíbrio variou de 0,21 mcg/mL a 0,26 mcg/mL (45 mg) e de 0,47 mcg/mL a 0,49 mcg/mL (90 mg). Não houve acúmulo aparente na concentração sérica do ustequinumabe ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 12 semanas.

Em pacientes com doença de Crohn, seguindo a dose de indução IV recomendada, o pico mediano da concentração sérica de ustequinumabe foi de 126,1 µg/mL. Iniciando na Semana 8, a dose de manutenção subcutânea de 90 mg de ustequinumabe foi administrada a cada 8 ou 12 semanas. A concentração de ustequinumabe no estado de equilíbrio foi alcançada no início da segunda dose da manutenção. As concentrações medianas de vale no estado de equilíbrio variaram de 1,97 µg/mL a 2,24 µg/mL e de 0,61 µg/mL a 0,76 µg/mL para ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas, respectivamente. Os níveis de ustequinumabe no vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 8 semanas, foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação aos níveis de vale no estado de equilíbrio resultantes de ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas.

- **Impacto do Peso sobre a Farmacocinética**

As concentrações séricas do ustequinumabe foram afetadas pelo peso do paciente com psoríase. Dentro de cada dose (45 mg ou 90 mg), os pacientes de peso maior (> 100 kg) apresentaram concentrações séricas medianas de ustequinumabe menores em comparação às dos pacientes de peso mais baixo (\leq 100 kg). Entretanto, entre as doses, as concentrações séricas mínimas medianas do ustequinumabe nos pacientes de peso maior (> 100 kg) no grupo 90 mg foram equivalentes às observadas nos pacientes de peso mais baixo (\leq 100 kg) no grupo 45 mg.

- **Análise de Farmacocinética Populacional**

– Em uma análise farmacocinética populacional, a depuração aparente (CL/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) foram 0,465 L/d e 15,7 L, respectivamente, e a $t_{1/2}$ foi de, aproximadamente, 3 semanas em pacientes com psoríase. A CL/F do ustequinumabe não foi impactada pelo sexo, idade ou raça. A CL/F foi impactada pelo peso corpóreo, com tendência a maior CL/F nos pacientes com maior peso corpóreo. A CL/F mediana nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 55% maior em comparação aos pacientes com peso \leq

100 kg. O V/F mediano nos pacientes com peso > 100 kg foi aproximadamente 37% maior em comparação ao dos pacientes com peso \leq 100 kg.

- O efeito das comorbidades (história pregressa e atual de diabetes, hipertensão e hiperlipidemia) na farmacocinética do ustequinumabe foi avaliado na análise farmacocinética populacional. A farmacocinética do ustequinumabe foi impactada pela comorbidade de diabetes, com tendência a CL/F maior em pacientes com diabetes. A CL/F média nos pacientes com diabetes foi aproximadamente 29% maior em comparação aos pacientes sem diabetes.
 - A análise farmacocinética populacional revelou que houve uma tendência para uma maior depuração de ustequinumabe em pacientes com resposta imunológica positiva.
 - Não foram conduzidos estudos de interação medicamentosa específicos em indivíduos saudáveis ou em pacientes com psoríase ou doença de Crohn.
 - Na análise farmacocinética populacional, o efeito dos medicamentos concomitantes usados mais frequentemente nos pacientes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, naproxeno, levotiroxina, hidroclorotiazida e vacina contra influenza) sobre a farmacocinética do ustequinumabe foi avaliado e nenhum medicamento concomitante exerceu impacto significativo. A farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso prévio do metotrexato, ciclosporina ou outras terapias biológicas para o tratamento da psoríase. A farmacocinética de ustequinumabe não foi impactada pela utilização concomitante de metotrexato, AINEs, corticosteroides orais, 6-MP, AZA ou exposição prévia a agentes anti-TNF-alfa, em pacientes com doença de Crohn.
- Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados em um estudo in vitro utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4) (vide “Interações Medicamentosas”).
- Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com insuficiência renal.
 - Não há dados farmacocinéticos disponíveis em pacientes com comprometimento da função hepática.
 - Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes idosos. A análise farmacocinética populacional indicou que não houve alterações aparentes nas estimativas de CL/F e V/F em pacientes > 65 anos.
 - A farmacocinética do ustequinumabe foi geralmente comparável entre os pacientes asiáticos e não-asiáticos com psoríase ou doença de Crohn.
 - A farmacocinética do ustequinumabe não foi impactada pelo uso de tabaco ou álcool.

Dados de Segurança Pré-Clínica

Nos estudos de toxicidade de dose repetida em macacos *cynomolgus*, o ustequinumabe foi bem tolerado após doses intravenosas de até 45 mg/kg/semana por até 1 mês e após doses subcutâneas duas vezes por semana de até 45 mg/kg por 6 meses. Não houve achados relacionados ao ustequinumabe nas avaliações de imunotoxicidade e segurança farmacológica cardiovascular. Nas avaliações histopatológicas não foram observadas alterações pré-neoplásicas.

Os níveis de doses em estudos com animais foram até aproximadamente 45 vezes mais altas que a maior dose equivalente a ser administrada a pacientes com psoríase e resultou em picos de concentrações séricas em macacos que foram mais de 100 vezes superiores aos observados em humanos.

Toxicologia Reprodutiva

Três estudos de toxicidade ao desenvolvimento foram conduzidos em macacos *cynomolgus*. Não foram observados toxicidade materna, abortos, natimortos, embriotoxicidade, atrasos de desenvolvimento, malformações ou defeitos de nascença relacionados ao ustequinumabe nas doses de até 45 mg/kg após administração do ustequinumabe uma vez ou duas vezes por semana por via intravenosa ou subcutânea, respectivamente. Em neonatos nascidos de macacos tratados com ustequinumabe, nenhum efeito adverso sobre o crescimento ou desenvolvimento funcional foi observado e nenhum déficit foi observado nas avaliações de imunotoxicidade. Em um estudo de fertilidade em machos de macacos *cynomolgus* não foram observados efeitos relacionados ao ustequinumabe sobre o comportamento de acasalamento, parâmetros espermáticos ou concentrações séricas dos hormônios masculinos após administração subcutânea duas vezes por semana do ustequinumabe nas doses de até 45 mg/kg.

Um estudo de toxicidade sobre a fertilidade em fêmeas foi conduzido em camundongos usando um anticorpo análogo que se liga à IL-12 e à IL-23 inibindo sua atividade. A administração subcutânea duas vezes por semana de anticorpo anti-IL-12/23 de camundongo foi bem-tolerada em doses de até 50 mg/kg e nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi observado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes (vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infecções

Stelara[®] é um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes.

Em estudos clínicos, infecções bacterianas, fúngicas e virais graves têm sido observadas em pacientes recebendo **Stelara**[®].

Stelara[®] não deveria ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **Stelara**[®] em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.

Antes de iniciar o tratamento com **Stelara**[®], os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. **Stelara**[®] não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração do **Stelara**[®]. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de **Stelara**[®] em pacientes com história progressiva de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem **Stelara**[®] devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os pacientes devem ser orientados a procurar ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e **Stelara**[®] não deve ser administrado até a resolução da infecção (vide “Reações Adversas”).

Malignidades

Stelara[®] é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidades. Alguns pacientes que receberam **Stelara**[®] em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas (vide “Reações Adversas”).

Stelara[®] não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso de **Stelara**[®] em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade.

Todos os pacientes, em particular aqueles com idade superior a 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossupressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA, devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele não-melanoma (vide “Reações Adversas”).

Reações de hipersensibilidade

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação de

hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de **Stelara**[®] deve ser descontinuada (vide “Reações Adversas”).

Imunizações

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

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

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

O tratamento em longo prazo com **Stelara**[®] não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica (vide “Propriedades Farmacodinâmicas”).

Imunossupressão

Nos estudos em psoríase, a segurança e a eficácia de **Stelara**[®] em combinação aos agentes imunossupressores ou fototerapia não foram avaliadas. Nos estudos em doença de Crohn, a segurança ou eficácia de **Stelara**[®] não pareceram ser influenciadas com o uso concomitante de imunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX)] ou corticosteroides. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e **Stelara**[®] ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

Imunoterapia

Stelara[®] não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. **Stelara**[®] pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas especialmente para anafilaxia.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes Pediátricos

Não foram conduzidos estudos específicos de **Stelara**[®] em pacientes pediátricos.

Pacientes Idosos

Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez e Lactação

Gravidez

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos de desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{\text{máx}}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1 h da administração IV de 6mg/kg (vide “Dados de segurança pré-clínica”). Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

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

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

Lactação

Stelara[®] foi excretado no leite de macacas lactantes que receberam **Stelara**[®]. Não se sabe se **Stelara**[®] é absorvido sistemicamente após a ingestão. Como muitos medicamentos e imunoglobulinas são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas em bebês em fase de amamentação com **Stelara**[®], deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

Fertilidade

O efeito de **Stelara**[®] na fertilidade humana não foi avaliado. Em um estudo de toxicidade sobre a fertilidade feminina conduzido em camundongos, nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi identificado.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Atenção diabéticos: contém açúcar.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interações medicamentosas com **Stelara**[®] em humanos (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados em um estudo in vitro utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4). Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

Vacinas de microrganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente ao **Stelara**[®] (vide “Propriedades Farmacocinéticas”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Se necessário, a solução de infusão diluída de **Stelara**[®] pode ser armazenada por até quatro horas à temperatura ambiente. Não congelar. Descartar qualquer porção não utilizada da solução para infusão.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

Stelara[®] 130 mg é fornecido como solução estéril em frasco-ampola de vidro para uso único.

Stelara[®] não contém conservantes. O frasco-ampola é fechado com um batoque revestido.

A solução é límpida, incolor a amarelo claro, com pH de aproximadamente 6,0.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A solução para infusão de **Stelara[®]** é destinada para o uso sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn. Este só deve ser utilizado para a dose de indução intravenosa.

O tratamento com **Stelara[®]** deve ser iniciado com uma única dose intravenosa com base no peso corporal. A solução de infusão deve ser composta pelo número de frascos de **Stelara[®]** 130 mg como especificado na Tabela 3.

Tabela 3: Dose inicial intravenosa de Stelara[®]		
Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada	Número de frasco-ampola de 130 mg de Stelara[®]
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
^(a) Aproximadamente 6 mg/kg		

A primeira dose subcutânea deve ser administrada na Semana 8 após a dose intravenosa. Para a posologia do regime subsequente de dosagem subcutânea, vide a bula de **Stelara[®]** solução injetável em seringa pré-preenchida.

Imunomoduladores e/ou corticosteroides podem ser continuados durante o tratamento com **Stelara**[®]. Em pacientes que responderem ao tratamento com **Stelara**[®], os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Se o tratamento for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Para a posologia e modo de usar via subcutânea, verificar a bula do medicamento com as apresentações subcutâneas.

Instruções para uso, manipulação e descarte

- Administração por infusão intravenosa

Stelara[®] 130 mg frasco-ampola injetável deve ser utilizado apenas para infusão IV. A infusão intravenosa de **Stelara**[®] deve ser administrada por profissionais de saúde qualificados.

- Instruções para a diluição de Stelara[®] 130 mg para infusão IV (Doença de Crohn)

A solução de **Stelara**[®] 130 mg deve ser diluída e preparada para infusão intravenosa por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

- 1) Calcular a dose e o número de frascos de **Stelara**[®] necessários com base no peso corpóreo do paciente (vide Tabela 3). Cada 26 mL do frasco-ampola de **Stelara**[®] contém 130 mg de ustequinumabe.
- 2) Retirar e em seguida descartar um volume da solução de 0,9% p/v de cloreto de sódio da bolsa de infusão de 250 mL, igual ao volume de **Stelara**[®] a ser adicionado (descartar 26 mL de cloreto de sódio para cada frasco-ampola de **Stelara**[®] necessário, para 2 frascos descartar 52 mL, para 3 frascos descartar 78 mL, para 4 frascos descartar 104 mL).
- 3) Retirar 26 mL de **Stelara**[®] de cada frasco-ampola necessário e adicioná-lo à bolsa de infusão de 250 mL. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Misture delicadamente.
- 4) Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não a utilize se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas.
- 5) Administrar a solução diluída ao longo de um período de pelo menos uma hora. Uma vez diluída, a solução para infusão pode ser armazenada por até quatro horas antes da infusão.
- 6) Utilizar apenas um equipo de infusão com um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poro de 0,2 micrômetros).
- 7) Não infundir **Stelara**[®] concomitantemente a outros agentes pelo mesmo equipo de infusão intravenosa.

- 8) Cada frasco-ampola é para uso único e qualquer medicamento não utilizado deve ser descartado de maneira adequada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de ustequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com ustequinumabe não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência dos Estudos Clínicos em pacientes com Psoríase e Doença de Crohn

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao **Stelara**[®] em 12 estudos fase 2 e fase 3, em 5884 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou outra indicação e 1749 pacientes com doença de Crohn), com duração de exposição ao **Stelara**[®] apresentada na tabela a seguir.

Tabela 4: Exposição de longo prazo ao Stelara[®] em estudos clínicos fase 2 e fase 3	
Exposição	Número de pacientes
6 meses	4105 ^a
1 ano	2846 ^a
≥ 4 anos	1482 ^b
≥ 5 anos	838 ^b

^a Número total de pacientes em estudos de psoríase, outra indicação e doença de Crohn.

^b Número de pacientes com psoríase.

As reações adversas mais comuns (> 5%) nos períodos controlados dos estudos clínicos de psoríase, outra indicação e doença de Crohn com **Stelara**[®] foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de **Stelara**[®] foi semelhante em pacientes com psoríase e doença de Crohn. Nos pacientes com doença de Crohn, não foram identificadas novas preocupações de segurança em pacientes com até 2 anos de tratamento.

A seguir é apresentado um resumo das Reações Adversas dos estudos clínicos de psoríase, de outra indicação e de doença de Crohn. A frequência dessas reações adversas foi baseada naquelas

reações que ocorreram nos períodos iniciais controlados dos estudos clínicos. As reações adversas são classificadas por frequência, conforme apresentado a seguir:

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.

Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia, mialgia, artralgia.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

Infecções e infestações: celulite, infecção dentária, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia.

Infecções

Em estudos controlados de pacientes com psoríase, outra doença e doença de Crohn, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com o **Stelara**[®] e os tratados com o placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes com psoríase, outra doença e pacientes com doença de Crohn, a taxa de infecção foi de 1,38 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o **Stelara**[®] e 1,35 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o placebo. Infecções graves ocorreram nas taxas de 0,03 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o **Stelara**[®] (27 infecções graves em 829 pacientes por anos de acompanhamento) e 0,03 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com o placebo (11 infecções graves em 385 pacientes-anos de acompanhamento) (vide “Advertências e Precauções”).

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica e doença de Crohn, representando uma exposição de 10953 pacientes-anos em 5884 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 0,99 anos; sendo 3,2 anos para os estudos de psoríase, 1,0

anos para a outra doença e 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn. A taxa de infecção foi de 0,91 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com **Stelara**[®]. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com **Stelara**[®] (178 infecções graves em 10953 pacientes-anos de acompanhamento) e incluiu abscesso anal, diverticulite, celulite, pneumonia, gastroenterite e infecção viral.

Em estudos clínicos, os pacientes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com a isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Malignidade

No período controlado dos estudos clínicos de psoríase, outra doença e de doença de Crohn controlados por placebo, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,12 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (1 paciente em 829 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,26 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 385 pacientes-anos de acompanhamento). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,48 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com **Stelara**[®] (4 pacientes em 829 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,52 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (2 pacientes em 385 pacientes-anos de acompanhamento).

Nos períodos controlados e não-controlados dos estudos clínicos em psoríase, outra doença e de doença de Crohn, representando 10935 pacientes-anos de exposição em 5884 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,0 ano; sendo 3,2 anos para os estudos de psoríase, 1,0 ano para a outra doença e 0,6 ano para doença de Crohn. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 58 pacientes de 10935 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,53 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®]). A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com **Stelara**[®] foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,87 (intervalo de confiança de 95%: 0,66-1,14), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colo-retal e de mama. A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,49 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com **Stelara**[®] (53 pacientes de 10919 pacientes-anos de acompanhamento). A razão de pacientes com cânceres de pele de célula basal versus escamosa (4:1) é comparável com a razão esperada na população geral (vide “Advertências e Precauções”).

Reações de Hipersensibilidade e de Infusão

- Administração subcutânea

Durante os períodos controlados dos estudos clínicos do **Stelara**[®], erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em < 1% dos pacientes.

- Administração intravenosa

Nos estudos de indução da doença de Crohn, não foram relatados eventos de anafilaxia ou outras reações graves à infusão. Nestes estudos, 2,4% de 466 pacientes tratados com placebo e 2,6% de 470 pacientes tratados com a dose recomendada de **Stelara**[®] relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase e de outra doença, até 12,4% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. Nos estudos clínicos da doença de Crohn, menos de 3% dos pacientes tratados com **Stelara**[®] desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. Nenhuma correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos com as reações no local da aplicação foi observada. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impede a resposta clínica.

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência*.

Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):

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

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório inferior.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$):

Distúrbios do sistema imune: reações graves de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia e angioedema).

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica.

* A frequência de reação adversa pós-comercialização é derivada da porção controlada por placebo de 11 estudos clínicos se as mesmas fossem observadas nesses estudos. Em contrapartida, estimou-se que seriam mais baixas do que certa frequência considerando a exposição nos 11 estudos clínicos nos quais a reação adversa não foi observada.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que o tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS- 1.1236.3394

Farm. Resp.: Marcos R. Pereira - CRF-SP nº 12.304

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP

CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag AG - Schaffhausen -Suíça

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos –

SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

® Marca Registrada



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/03/2019.



CCDS 1901

VPS_IV V05