



"2015 -- Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5256

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004348-15-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada STELARA / USTEKINUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, USTEKINUMAB 90 mg/ml - 45 mg/0,5ml, aprobada por Certificado N° 55.459.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Rp.  
M  
d  
C



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **5256**

Que a fojas 140 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada STELARA / USTEKINUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, USTEKINUMAB 90 mg/ml - 45 mg/0,5ml, aprobada por Certificado N° 55.459 y Disposición N° 1441/10, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 83.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1441/10 los prospectos autorizados por las fojas 24 a 43, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

lp.  
M /



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N° 5256**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.459 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004348-15-0

DISPOSICIÓN N° **5256**

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Rp.  
M



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5.256**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.459 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: STELARA / USTEKINUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, USTEKINUMAB 90 mg/ml – 45 mg/0,5ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1441/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009052-09-3.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0101/15.	Prospectos de fs. 24 a 83, corresponde desglosar de fs. 24 a 43.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

rp.  
M |



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 55.459 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días <sup>01 JUL 2015</sup>....., del  
mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004348-15-0

DISPOSICIÓN N° **5256**

Jfs

Rp.  
Mj

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

01 JUL 2015

5256



## PROYECTO DE PROSPECTO

**STELARA®**

**USTEKINUMAB**

Solución Inyectable

Industria Suiza

Venta Bajo Receta Archivada

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única de STELARA (ustekinumab) contiene:

Componente	Concentración	Concentración
	Cantidad por ml	Cantidad por 0,5 ml
Ustekinumab	90 mg	45 mg
<i>Excipientes:</i>		
Sucrosa	76 mg	38 mg
L-histidina	1,0 mg	0,5 mg
Polisorbato 80	0,04 mg	0,02 mg
Agua para inyectables	csp 1 ml	csp 0,5 ml

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente inmunomodulador selectivo.

### INDICACIONES

#### Psoriasis (Ps)

STELARA® está indicado para tratar pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) con psoriasis en placas de moderada a grave, que son candidatos para recibir fototerapia o terapia sistémica.

#### Artritis psoriásica (PsA)

STELARA® está indicado para tratar pacientes adultos (de 18 años de edad o mayores) con artritis psoriásica activa. STELARA® puede administrarse solo o en combinación con metotrexato (MTX).

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA  
Mel. Reg. N° 11444

5256



## DESCRIPCIÓN

STELARA<sup>®</sup> es un anticuerpo monoclonal IgG1K humano contra la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23. STELARA<sup>®</sup>, que utiliza la tecnología recombinante de ADN, se produce en una línea celular recombinante bien caracterizada y se purifica con tecnología de bioprocesamiento convencional. El proceso de fabricación incluye pasos para eliminar virus. STELARA<sup>®</sup> está compuesto por 1326 aminoácidos y tiene una masa molecular estimada que oscila entre 148.079 y 149.690 daltons.

STELARA<sup>®</sup>, para uso subcutáneo, está disponible como: 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml y 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

Cada vial de 45 mg de ustekinumab también contiene: L-histidina y L-histidina monohidroclorhidrato monohidrato (0,5 mg), polisorbato 80 (0,02 mg) y sacarosa (38 mg) para un volumen total de 0,5 ml.

Cada vial de 90 mg de ustekinumab también contiene: L-histidina y L-histidina monohidroclorhidrato monohidrato (1 mg), polisorbato 80 (0,04 mg) y sacarosa (76 mg) para un volumen total de 1 ml.

La solución de STELARA<sup>®</sup> tiene un aspecto entre incoloro y ligeramente amarillo con un pH de 5,7 a 6,3. STELARA<sup>®</sup> no contiene conservantes.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1K humano que se une con especificidad a la subunidad de la proteína p40 utilizada por las citoquinas de IL-12 e IL-23. IL-12 e IL-23 son citoquinas naturales que participan en respuestas inflamatorias e inmunitarias, como la activación de los linfocitos citolíticos naturales y diferenciación y activación de las células T CD4+. Los niveles de IL-12/23 y p40 son elevados en la piel y la sangre de pacientes psoriásicos y en la sangre de pacientes con artritis psoriásica, lo que implica a las IL-12 e IL-13 en la fisiopatogenia de la enfermedad psoriásica. En modelos *in vitro*, se demostró que ustekinumab perturba la señalización y las cascadas de citoquinas mediadas por IL-12 e IL-23, afectando la interacción de estas citoquinas con una cadena receptora en la superficie celular compartida, IL-12Rβ1.

## Farmacodinamia

En un pequeño estudio exploratorio, se observó una reducción en la expresión de mRNA de sus objetivos moleculares IL-12 e IL-23 en biopsias de lesiones de la piel, medidas en la base y hasta dos semanas después del tratamiento en sujetos con psoriasis.

## Farmacocinética

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

5256

### Absorción

En sujetos con psoriasis, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima ( $T_{\text{máx}}$ ) fue de 13,5 días y 7 días, respectivamente, después de una sola administración subcutánea de 45 mg (N = 22) y 90 mg (N = 24) de ustekinumab. En sujetos sanos (N = 30), la mediana del valor de  $T_{\text{máx}}$  (8,5 días) después de una sola administración subcutánea de 90 mg de ustekinumab fue similar a la observada en sujetos con psoriasis. Después de dosis subcutáneas múltiples de STELARA®, se alcanzaron las concentraciones séricas de estado estable de ustekinumab en la semana 28. La media de la concentración de suero mínima de estado estable ( $\pm$ SD) fue de entre  $0,31 \pm 0,33$  mcg/ml (45 mg) y  $0,64 \pm 0,64$  mcg/ml (90 mg). No hubo acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab cuando se administró de modo subcutáneo cada 12 semanas.

### Distribución

Después de la administración subcutánea de 45 mg (N = 18) y 90 mg (N = 21) de ustekinumab a sujetos con psoriasis, el volumen aparente medio ( $\pm$  SD) de distribución durante la fase terminal ( $V_z/F$ ) fue de  $161 \pm 65$  ml/kg y  $179 \pm 85$  ml/kg, respectivamente. El volumen medio ( $\pm$  SD) de distribución durante la fase terminal ( $V_z$ ) después de una sola administración intravenosa a sujetos con psoriasis fue de  $56,1 \pm 6,5$  a  $82,1 \pm 23,6$  ml/kg.

### Metabolismo

No se ha caracterizado la vía metabólica de ustekinumab. Como anticuerpo monoclonal IgG1K humano, se espera que ustekinumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas, del mismo modo que los IgG endógenos.

### Eliminación

La eliminación sistémica (CL) media ( $\pm$  SD) después de una sola administración intravenosa de ustekinumab a sujetos con psoriasis fue de  $1,90 \pm 0,28$  a  $2,22 \pm 0,63$  ml/ día/kg. La semivida media ( $\pm$  SD) varió entre  $14,9 \pm 4,6$  y  $45,6 \pm 80,2$  días en todos los estudios de psoriasis después de la administración intravenosa y subcutánea.

### Peso

Al administrar la misma dosis, las concentraciones medias de ustekinumab en el suero en sujetos con psoriasis o artritis psoriásica con peso > 100 kg fue inferior que en los sujetos con peso  $\leq 100$  kg. Las medianas de las concentraciones séricas de los valles de ustekinumab en sujetos de mayor peso (> 100 kg) en el grupo de 90 mg fueron comparables a aquellas de los sujetos de menor peso ( $\leq 100$  kg) en el grupo de 45 mg.

### Insuficiencia hepática y renal

No se dispone de datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. 11111111

227



### Ancianos

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional (N = 106/1937 sujetos de 65 años de edad o mayores) para evaluar el efecto de la edad en la farmacocinética de ustekinumab. No hubo cambios aparentes en los parámetros farmacocinéticos (eliminación y volumen de distribución) en sujetos de más de 65 años de edad.

### Interacciones fármaco-fármaco

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas CYP450 se evaluaron en un estudio *in vitro* con hepatocitos humanos, el cual mostró que IL-12 y/o IL-23 en niveles de 10 ng/ml no alteraban las actividades de la enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4). Sin embargo, no se ha establecido la relevancia clínica de los datos *in vitro* (ver *Interacciones medicamentosas*).

Los análisis de los datos farmacocinéticos poblacionales indicaron que la depuración de ustekinumab no se vio impactada por la administración concomitante de MTX, AINES, y corticosteroides orales, o con la exposición anterior a agentes anti-TNF $\alpha$  en pacientes con artritis psoriásica.

## **TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA**

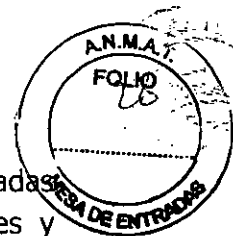
### **Carcinogénesis, mutagénesis, disminución de la fertilidad**

No se han realizado estudios en animales para evaluar el potencial carcinógeno o mutagénico de STELARA<sup>®</sup>. La literatura publicada demostró que la administración de IL-12 murina causó un efecto antitumoral en ratones con tumores transplantados y disminuyó la defensa del anfitrión a los tumores en ratones que no expresan el gen IL-12/IL-23p40 o tratados con anticuerpos contra IL-12/IL-23p40. Los ratones genéticamente manipulados para tener deficiencias tanto en IL-12 como en IL-23 o solo en IL-12 desarrollaron antes y mayor frecuencia cáncer de piel inducido por radiación ultravioleta, en comparación con ratones de tipo silvestre. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos experimentales en modelos de ratones con respecto al riesgo de neoplasias malignas en seres humanos.

No se observaron efectos en la fertilidad de monos cynomologus que recibieron dosis subcutáneas de ustekinumab de hasta 45 mg/kg dos veces por semana (45 veces que la MRHD en una base mg/kg) antes y durante el período de apareamiento. Sin embargo, no se evaluaron los resultados de fertilidad y embarazo en hembras apareadas.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Noé. N° 11414

5256



No se observaron efectos en la fertilidad en ratones hembras que fueron administradas con dosis subcutáneas de IL-12/IL-23p40 análogo dos veces por semana, antes y durante el embarazo.

## Toxicología o farmacología animal

En un estudio de toxicología de 26 semanas, uno de cada 10 monos que recibieron 45 mg/kg de ustekinumab por vía subcutánea dos veces por semana durante 26 semanas tuvo una infección bacteriana.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

### Psoriasis

En dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo (ESTUDIO 1 y ESTUDIO 2 de psoriasis) se inscribió un total de 1996 sujetos de 18 años de edad y mayores con psoriasis en placas con una superficie mínima comprometida del 10% del cuerpo, un resultado en el índice de superficie y gravedad de psoriasis (PASI)  $\geq 12$  y que reunían las condiciones para recibir fototerapia o terapia sistémica. Se excluyeron de los estudios a los sujetos con psoriasis gutata, eritrodérmica o pustular.

En el ESTUDIO 1 de psoriasis se inscribieron 766 sujetos y en el ESTUDIO 2 de psoriasis se inscribieron 1230 sujetos. El diseño de los estudios fue el mismo hasta la semana 28. En ambos estudios, los sujetos se aleatorizaron en proporciones iguales para recibir placebo, 45 mg o 90 mg de STELARA<sup>®</sup>. Los sujetos aleatorizados para STELARA<sup>®</sup> recibieron dosis de 45 mg o 90 mg, independientemente del peso, en las semanas 0, 4 y 16. Los sujetos aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir STELARA<sup>®</sup> (ya sea 45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16.

En ambos estudios, los criterios de valoración fueron la proporción de sujetos que alcanzaron al menos un 75% de disminución en el puntaje PASI (*Índice de Gravedad de la Psoriasis*) (PASI 75) entre el valor inicial y la semana 12 y éxito del tratamiento (eliminado o mínimo) en la Evaluación Global del Médico (PGA, *por sus siglas en inglés*). La evaluación PGA es una escala de 6 categorías, entre 0 (eliminado) y 5 (grave), que representa la evaluación general del médico con respecto a la psoriasis, enfocada en el grosor o la dureza, eritema y descamación de la placa.

En ambos estudios, la mediana de los resultados PASI iniciales de los sujetos en todos los grupos de tratamiento fue de aproximadamente 17 a 18. Los resultados PGA iniciales fueron marcados o graves en el 44% de los sujetos en el ESTUDIO 1 de psoriasis y en el 40% de los sujetos en el ESTUDIO 2 de psoriasis. Aproximadamente dos terceras partes de todos los sujetos habían recibido fototerapia, 69% había recibido terapia sistémica convencional o terapia biológica para el tratamiento de la psoriasis,

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
ApoDERADA  
Mat. N.º. 11414

M

con 56% que había recibido terapia sistémica convencional y 43% que había recibido terapia biológica. Un total de 28% de los sujetos del estudio tenía antecedentes de artritis psoriásica.

### Respuesta clínica

Los resultados del ESTUDIO 1 de psoriasis y del ESTUDIO 2 de psoriasis se presentan en la tabla 2 a continuación.

**Tabla 2. Resultados clínicos del ESTUDIO 1 de psoriasis y ESTUDIO 2 de psoriasis**

#### **Semana 12**

	Estudio 1 de psoriasis STELARA®			Estudio 2 de psoriasis STELARA®		
	Placebo	45 mg	90 mg	Placebo	45 mg	90 mg
Sujetos aleatorizados	255	255	256	410	409	411
Respuesta PASI 75	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
PGA eliminado o mínimo	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)

El examen de los subgrupos de edad, género y raza no identificó diferencias en la respuesta a STELARA® entre tales subgrupos.

En sujetos con peso  $\leq 100$  kg, la proporción de respuestas fue similar con dosis de 45 mg y 90 mg; sin embargo, en sujetos con peso  $> 100$  kg, se observó una proporción superior de respuestas con dosis de 90 mg frente a la dosis de 45 mg (Tabla 3 de abajo).

**Tabla 3 Resultados clínicos por peso, ESTUDIO 1 de psoriasis y ESTUDIO 2 de psoriasis**

	Estudio 1 de psoriasis STELARA®			Estudio 2 de psoriasis STELARA®		
	Placebo	45 mg	90 mg	Placebo	45 mg	90 mg
Sujetos elegidos al azar	255	255	256	410	409	411
<b>Respuesta PASI 75 en la semana 12*</b>						
$\leq 100$ kg	4%	74%	65%	4%	73%	78%
	6/166	124/168	107/164	12/290	218/297	225/289

5256



>100 kg	2% 2/89	54% 47/87	68% 63/92	3% 3/120	49% 55/112	71% 86/121
<b>PGA eliminado o mínimo en la semana 12*</b>						
≤100 kg	4% 7/166	64% 108/168	63% 103/164	5% 14/290	74% 220/297	75% 216/289
>100 kg	3% 3/89	49% 43/87	58% 53/92	3% 4/120	51% 57/112	69% 84/121

\*Los pacientes recibieron el medicamento del estudio en las semanas 0 y 4.

En la semana 40, se aleatorizaron nuevamente los sujetos en el ESTUDIO 1 de psoriasis con respuestas PASI 75 en las semanas 28 y 40 para continuar recibiendo la dosis de STELARA® (STELARA® en la semana 40) o para dejar de recibir la terapia (placebo en la semana 40). En la semana 52, el 89% (144/162) de los sujetos aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento con STELARA® habían respondido a PASI 75, comparado con el 63% (100/159) de los sujetos aleatorizados nuevamente para recibir placebo (dejaron de recibir tratamiento después de la dosis de la semana 28). La mediana del tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 75 en sujetos aleatorizados para el retiro del tratamiento fue de 16 semanas.

### Artritis psoriásica

Se evaluó la seguridad y eficacia de STELARA® en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en 927 pacientes adultos (ESTUDIO 1 de artritis psoriásica, n = 615; ESTUDIO 2 de artritis psoriásica, n = 312) de 18 años de edad o mayores con PsA activa ( $\geq 5$  articulaciones inflamadas y  $\geq 5$  articulaciones sensibles) a pesar del tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARDS, *por sus siglas en inglés*). Los pacientes de este estudio habían sido diagnosticados con artritis psoriásica con una anterioridad de por lo menos 6 meses. Se inscribieron pacientes con cada subtipo de artritis psoriásica, lo que incluyó artritis poliarticular sin nódulos reumatoides (39%), espondilitis con artritis periférica (28 %), artritis periférica asimétrica (21%), artritis de articulaciones interfalángicas distales (12 %), y artritis mutilans (0,5 %). Más del 70% y 40% de los pacientes, respectivamente, demostraron entesitis y dactilitis al inicio. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con STELARA® 45 mg, 90 mg o placebo por vía subcutánea durante las semanas 0 y 4 seguido por una administración de la dosis cada 12 semanas (q12w). Alrededor del 50% de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX ( $\leq 25$  mg/semana). El criterio de valoración primario fue el porcentaje de los pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 en la semana 24.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Méd. Neg. N° 1414

M

En el ESTUDIO 1 de artritis psoriásica y el ESTUDIO 2 de artritis psoriásica, el 80% y el 86% de los pacientes, respectivamente, habían sido tratados previamente con DMARD. En el ESTUDIO 1 de artritis psoriásica, no se permitió el tratamiento previo con un agente anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En el ESTUDIO 2 de artritis psoriásica, el 58% (n = 180) de los pacientes fueron tratados previamente con agentes anti-TNF- $\alpha$ , de los cuales más del 70% suspendieron el tratamiento anti-TNF- $\alpha$  debido a la falta de eficacia o intolerancia en algún momento del tratamiento.

### Respuesta clínica

En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, ACR 50 y PASI 75 en los grupos administrados con STELARA<sup>®</sup> 45mg y 90 mg fue mayor en comparación con aquellos que recibieron placebo en la semana 24 (ver Tabla 4). Las respuestas ACR 70 fueron también más altas en los grupos tratados con STELARA<sup>®</sup> 45 mg y 90 mg, aunque la diferencia fue sólo numérica (p = NS) en el ESTUDIO 2. Las respuestas fueron similares en los pacientes a pesar de la exposición previa a TNF $\alpha$ .

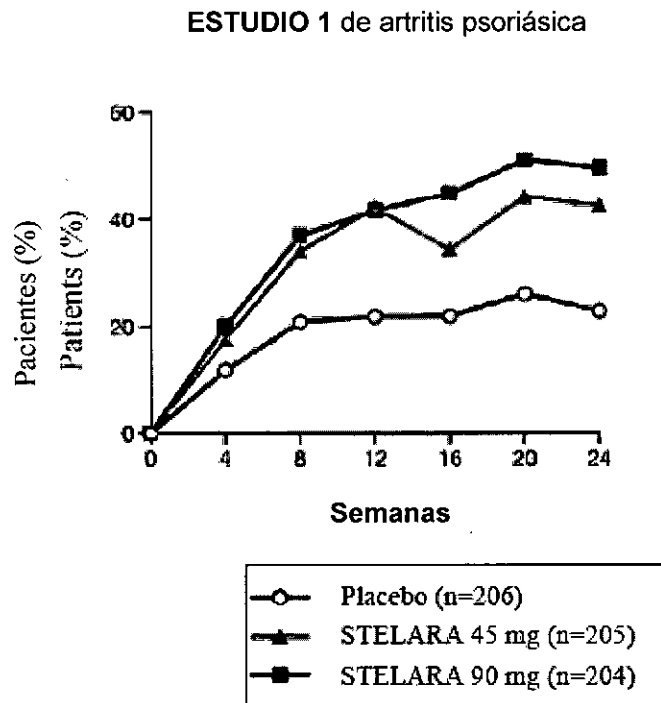
<b>Tabla 4: Respuestas ACR 20, ACR 50, ACR 70 y PASI 75 en los ESTUDIOS 1 y 2 de artritis psoriásica en la semana 24</b>						
	<b>Estudio 1</b>			<b>Estudio 2</b>		
	<b>Placebo</b>	<b>45 mg</b>	<b>90 mg</b>	<b>Placebo</b>	<b>45 mg</b>	<b>90 mg</b>
<b>Número de pacientes elegidos al azar</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Respuesta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)	101 (50%)	21 (20%)	45 (44%)	46 (44%)
Respuesta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)	57 (28%)	7 (7%)	18 (17%)	24 (23%)
Respuesta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)	29 (14%)	3 (3%)	7 (7%)	9 (9%)
<i>Cantidad de pacientes con BSA<sup>a</sup> <math>\geq</math>3%</i>	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)	93 (62%)	4 (5%)	41 (51%)	45 (56%)

<sup>a</sup> Número de pacientes con implicaciones psoriásicas de la piel de base  $\geq$ 3% BSA)

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Aprobada  
Mat. No. N° 11414

El porcentaje de los pacientes que alcanzaron las respuestas ACR 20 por la visita se presentan en la Figura 1.

Figura 1: Porcentaje de los pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 hasta la semana 24.



Los resultados de los componentes del criterio de respuesta ACR se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5: Cambio medio con respecto al inicio de los componentes ACR en la semana 24**

	<b>ESTUDIO 1</b>		
	<b>Placebo (N=206)</b>	<b>STELARA®</b>	
		<b>45 mg (N=205)</b>	<b>90 mg (N=204)</b>
Número de articulaciones inflamadas <sup>a</sup>			
Inicio	15	12	13

M

5256



Cambio promedio en la semana 24	-3	-5	-6
Número de articulaciones dolorosas <sup>b</sup>			
Inicio	25	22	23
Cambio promedio en la semana 24	-4	-8	-9
Evaluación de dolor del paciente <sup>c</sup>			
Inicio	6,1	6,2	6,6
Cambio promedio en la semana 24	-0,5	-2,0	-2,6
Evaluación global del paciente <sup>c</sup>			
Inicio	6,1	6,3	6,4
Cambio promedio en la semana 24	-0,5	-2,0	-2,5
Evaluación global del médico <sup>c</sup>			
Inicio	5,8	5,7	6,1
Cambio promedio en la semana 24	-1,4	-2,6	-3,1
Índice de incapacidad (HAQ) <sup>d</sup>			
Inicio	1,2	1,2	1,2
Cambio promedio en la semana 24	-0,1	-0,3	-0,4
CRP (mg/dL) <sup>e</sup>			
Inicio	1,6	1,7	1,8
Cambio promedio en la semana 24	0,01	-0,5	-0,8

<sup>a</sup> Cantidad de articulaciones inflamadas contadas (0-66)

<sup>b</sup> Cantidad de articulaciones sensibles contadas (0-68)

<sup>c</sup> Escala análoga visual; 0=mejor, 10=peor

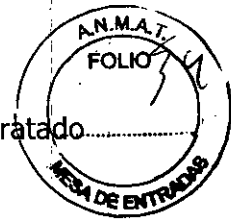
<sup>d</sup> Índice de incapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud; 0=mejor, 3=peor, mide la habilidad del paciente para realizar lo siguiente: vestirse/arreglarse, levantarse, comer, caminar, alcanzar, agarrar, mantener su higiene, y mantener su actividad diaria.

<sup>e</sup> CRP: (Rango normal 0,0-1,0 mg/dl)

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

M

5256



Se observó una mejoría en los resultados de entesitis y dactilitis en cada grupo tratado con STELARA® comparado con aquellos tratados con placebo en la semana 24.

### Función física

La evaluación con HAQ-DI en la semana 24 demostró que los pacientes tratados con STELARA® mostraron una mejoría en su función física en comparación con los pacientes tratados con placebo. En ambos estudios, la proporción de sujetos que respondieron a HAQ-DI ( $\geq 0,3$  de mejoría en los resultados HAQ-DI) fue mayor en los grupos tratados con STELARA® 45 mg y 90 mg en comparación con los grupos tratados con placebo en la semana 24.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

STELARA® se administra mediante una inyección subcutánea.

#### **Psoriasis**

- Para pacientes que pesan  $\leq 100$  kg (220 lb), la dosis recomendada es de 45 mg inicialmente y durante las 4 semanas posteriores, seguida por 45 mg cada 12 semanas.
- Para pacientes que pesan  $> 100$  kg (220 lb), la dosis recomendada es de 90 mg inicialmente y durante las 4 semanas posteriores, seguida por 90 mg cada 12 semanas.

#### **Artritis psoriásica**

- La dosis recomendada es 45 mg inicialmente y a las 4 semanas posteriores, seguida por 45 mg cada 12 semanas.
- Para pacientes con psoriasis en placa de moderada a grave coexistente que pesan  $> 100$  kg (220 lb), la dosis recomendada es de 90 mg inicialmente y durante las 4 semanas posteriores, seguidas por 90 mg cada 12 semanas.

#### **Consideraciones generales para la administración**

STELARA® está indicado para administrarse en forma subcutánea. STELARA® debe administrarse con supervisión médica. STELARA® debe administrarse únicamente a pacientes que serán supervisados estrictamente y que realizarán visitas de seguimiento regulares a un médico.

Luego de un entrenamiento adecuado de la técnica de inyección subcutánea, un paciente puede inyectarse STELARA® si el médico lo considera apropiado. Los pacientes deben ser instruidos para seguir las instrucciones presentadas en el Prospecto de Información para el Paciente.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N° 11414

M



5256



Antes de su administración, STELARA® debe inspeccionarse visualmente para verificar que no presente partículas de materiales o decoloración. STELARA® es entre incoloro y amarillo claro, y puede contener algunas pequeñas partículas translúcidas o blancas. No debe utilizarse STELARA® si el producto está decolorado o turbio, o si presenta partículas de otros materiales. STELARA® no contiene conservantes; por lo tanto, deberá descartarse todo el producto no utilizado que quede en el vial.

Se recomienda administrar cada inyección en un lugar diferente de la anatomía (por ejemplo, en la parte superior del brazo, en los glúteos, muslos o en alguno de los cuadrantes del abdomen) que el utilizado para la inyección anterior, y no inyectar el producto en zonas donde la piel presenta sensibilidad, moretones, eritemas o durezas. Al usar el vial de uso único, se recomienda usar una aguja calibre 27 de media pulgada.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad clínicamente significativa a ustekinumab o a cualquiera de los excipientes (*ver Precauciones y Advertencias*)

### **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

#### **Infecciones**

STELARA® puede aumentar el riesgo de infecciones y la reactivación de infecciones latentes. Se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y virales graves en sujetos que recibían STELARA® (*ver Reacciones adversas*)

STELARA® no debe administrarse a pacientes con alguna infección activa clínicamente importante. STELARA® no debe administrarse hasta que la infección se resuelva o se trate de modo adecuado. Indique a los pacientes que obtengan asesoría médica si se presentan signos o síntomas de una infección. Tenga precaución cuando considere el uso de STELARA® en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente.

En el programa de desarrollo de psoriasis y artritis psoriásica ocurrieron infecciones graves que requirieron hospitalización. En el programa de psoriasis, algunas de estas infecciones graves fueron diverticulitis, celulitis, neumonía, apendicitis, colecistitis y sepsis, osteomielitis, infecciones virales, gastroenteritis e infecciones de las vías urinarias. En el programa de artritis psoriásica, las infecciones graves incluyeron colecistitis.

#### **Riesgo teórico de vulnerabilidad a infecciones específicas**

Las personas con deficiencias genéticas en IL-12/IL-23 son especialmente vulnerables a las infecciones diseminadas por micobacterias (por ejemplo, micobacterias ambientales

M

Andrea Vigilante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mec. No. N° 11444

no tuberculosas), salmonela (incluso cepas que no son typhi) y vacuna BCG (bacilo Calmette-Guerin). En tales pacientes, se informaron infecciones graves y consecuencias mortales.

Se desconoce si los pacientes con bloqueo farmacológico de IL-12/IL-23 por el tratamiento con STELARA® serán susceptibles a estos tipos de infecciones. Debe considerarse la posibilidad de realizar pruebas de diagnóstico apropiadas; por ejemplo, cultivo de tejidos o de materia fecal, según dicten las circunstancias clínicas.

### **Prueba de tuberculosis anterior al tratamiento**

Antes de comenzar el tratamiento con STELARA®, es necesario evaluar si los pacientes tienen una infección de tuberculosis.

No administre STELARA® a pacientes con tuberculosis activa. Inicie el tratamiento contra la tuberculosis latente antes de administrar STELARA®. Debe considerarse la posibilidad de realizar una terapia contra la tuberculosis antes de comenzar a administrar STELARA® a pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa a quienes no pueda confirmarse una opción de tratamiento adecuada. Debe supervisarse atentamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento con STELARA®.

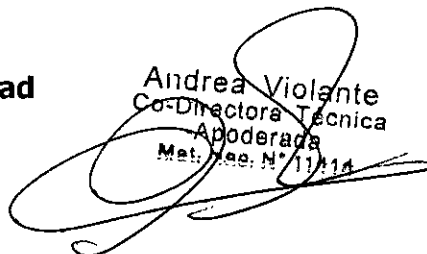
### **Neoplasias malignas**

STELARA® es un inmunosupresor y puede aumentar el riesgo de neoplasias malignas. Se informaron neoplasias malignas entre sujetos que recibieron STELARA® en estudios clínicos (*ver Reacciones adversas*). En modelos con roedores, la inhibición de la IL-12/IL-23p40 aumentó el riesgo de neoplasias malignas (*ver Toxicología preclínica*).

No se ha evaluado la seguridad de STELARA® en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas o con una neoplasia maligna conocida.

Se han presentado informes posteriores a la comercialización de una rápida aparición de múltiples carcinomas de células escamosas de la piel en pacientes que reciben STELARA® que tenían factores de riesgo preexistentes de cáncer de piel no melanoma. Todos los pacientes que reciben STELARA® deben ser supervisados para detectar la aparición de cáncer de piel no melanoma. Deberá darse seguimiento minucioso a los pacientes mayores de 60 años de edad, aquellos con una historia clínica de terapia inmunosupresora prolongada y aquellos con antecedentes de tratamiento con PUVA (*ver Reacciones adversas*)

### **Reacciones de hipersensibilidad**

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Noe. N° 11114

M



Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluso anafilaxis y angioedema, posteriores a la comercialización. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda el uso de STELARA® e instituya la terapia apropiada (*ver Reacciones adversas*).

### **Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS)**

Se observó un caso de síndrome leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, *por sus siglas en inglés*) en las bases de datos de seguridad de ensayos clínicos para psoriasis y artritis psoriásica. El sujeto, que había recibido 12 dosis de STELARA® durante aproximadamente dos años, presentó dolor de cabeza, convulsiones y confusión. No se le administraron más inyecciones de STELARA® y el sujeto se recuperó completamente con el tratamiento apropiado.

La RPLS es un trastorno neurológico que no es causado por desmielinización o un agente infeccioso conocido. La RPLS puede presentarse con dolor de cabeza, convulsiones, confusión y perturbación visual. Algunas de las enfermedades asociadas con este síndrome son preeclampsia, eclampsia, hipertensión aguda, agentes citotóxicos y terapia inmunosupresora. Se han informado resultados mortales.

Si se sospecha la presencia de RPLS, se debe suspender la administración de STELARA® y comenzar el tratamiento apropiado.

### **Inmunizaciones**

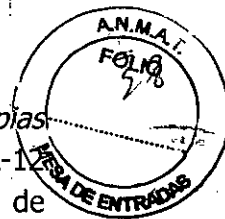
Antes de comenzar la terapia con STELARA®, los pacientes deben recibir todas las inmunizaciones apropiadas para su edad, conforme con las recomendaciones de las pautas de inmunización vigentes. Los pacientes que reciben tratamiento con STELARA® no deben recibir vacunas vivas. No deben administrarse vacunas BCG durante el tratamiento con STELARA® ni durante un año antes de iniciar el tratamiento ni durante un año después de suspender el tratamiento. Se recomienda cautela cuando se administren vacunas vivas a personas que conviven con pacientes que reciben STELARA® dado el posible riesgo de propagación por el contacto doméstico y la transmisión al paciente.

Las vacunas no vivas recibidas durante el tratamiento con STELARA® podrían no suscitar una respuesta inmunitaria suficiente para prevenir enfermedades.

### **Terapias concomitantes**

No se ha evaluado la seguridad de STELARA® en combinación con otros agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414



con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. [ver *Terapias Concomitantes (7.2)*] En ratones manipulados genéticamente, con deficiencias en IL-1 e IL-23, o solo en IL-12, se desarrolló más pronto y con mayor frecuencia cáncer de piel inducido por radiación ultravioleta (ver *Toxicología preclínica*).

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con STELARA®.

#### **Vacunas vivas**

No se deben administrar vacunas vivas de manera concurrente con STELARA® (ver *Precauciones y Advertencias*).

#### **Terapias concomitantes**

No se ha evaluado la seguridad de STELARA® en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia en estudios de psoriasis. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA® (ver *Precauciones y Advertencias*).

#### **Sustratos de CYP450**

La formación de enzimas CYP450 puede alterarse cuando aumenta el nivel de determinadas citoquinas (por ejemplo, IL-1, IL-6, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN) durante inflamaciones crónicas. De este modo, STELARA®, un antagonista de IL-12 e IL-23, podría normalizar la formación de enzimas CYP450. Al comenzar a administrar STELARA® en pacientes que reciben sustratos CYP450 concomitantes, en particular aquellos con un índice terapéutico estrecho, debe considerarse la posibilidad de supervisar el efecto terapéutico (por ejemplo, warfarina) o la concentración de medicamentos (por ejemplo, ciclosporina) y ajustarse la dosis individual del medicamento según sea necesario (ver *Farmacología clínica*).

#### **Inmunoterapia con alérgenos**

STELARA® no se ha evaluado en pacientes que han recibido inmunoterapia contra alergias. STELARA® puede reducir el efecto protector de la inmunoterapia con alérgenos (reducir la tolerancia), lo que podría aumentar el riesgo de una reacción alérgica a una dosis de inmunoterapia con alérgenos. Por lo tanto, se debe proceder con precaución en pacientes que reciban o que hayan recibido inmunoterapia con alérgenos, especialmente en relación con la anafilaxis.

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. N.º. N.º. 1414

## USO EN POBLACIONES ESPECIALES

5256



### Embarazo

#### Embarazo de categoría B

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de STELARA® en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad en el desarrollo realizados en monos no mostraron evidencia de daño en el feto debido a la administración de ustekinumab. STELARA® debe emplearse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el probable riesgo para el feto.

Ustekinumab fue probado en dos estudios de toxicidad en el desarrollo embriofetal en monos cynomolgus. No se observaron efectos teratogénicos u otros efectos adversos en el desarrollo de fetos de monas preñadas que recibieron ustekinumab durante el período de organogénesis dos veces por semana por vía subcutánea o una vez por semana por vía intravenosa en dosis de hasta 45 veces la dosis recomendada para humanos (MRHD, *por sus siglas en inglés*) (en una base de mg/kg a una dosis maternal de 45 mg/kg).

Se desarrolló un estudio de toxicología en el desarrollo embriofetal pre y pos natal en el cual se trató a un grupo de monas cynomolgus preñadas con inyecciones subcutáneas de ustekinumab dos veces por semana en dosis de hasta 45 veces la MRHD (sobre una base de mg/kg en una dosis maternal de 45 mg/kg) desde el comienzo de la organogénesis hasta el Día 33 después del parto. Ocurrieron muertes neonatales de las crías de una mona que recibió 22,5 mg/kg de ustekinumab y de otra que recibió dosis de 45 mg/kg. No se observaron efectos relacionados con ustekinumab en el desarrollo funcional, morfológico o inmunológico de los neonatos desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad.

### Lactancia

Debe tenerse precaución al administrar STELARA® a mujeres en período de lactancia. Deben sopesarse los riesgos desconocidos para los bebés por la exposición gastrointestinal o sistémica a ustekinumab y los beneficios reconocidos del amamantamiento. Ustekinumab se excreta por la leche en monas lactantes que reciben ustekinumab. La IgG se excreta por la leche humana, de modo que se espera que la leche materna contenga STELARA®. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente después de su ingestión; sin embargo, los datos publicados sugieren que los anticuerpos en la leche materna no ingresan en cantidades sustanciales a la circulación neonatal e infantil.

### Uso pediátrico

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mex. No. N° 114

M

5256



No se han evaluado la seguridad y eficacia de STELARA® en pacientes pediátricos.

### Uso geriátrico

De los 4031 sujetos expuestos a STELARA®, un total de 248 tenía 65 o más años de edad (183 pacientes con psoriasis y 65 pacientes con artritis psoriásica) y 29 sujetos tenían 75 o más años de edad. Pese a que no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad o eficacia entre sujetos de mayor edad y más jóvenes, la cantidad de sujetos de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si responden de modo diferente que los sujetos más jóvenes.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Experiencia de estudios clínicos

Como los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observados en estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices en estudios clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

#### Estudios clínicos de psoriasis

Los datos de seguridad reflejan la exposición a STELARA® en 3117 sujetos con psoriasis, incluso 2414 expuestos al menos 6 meses, 1855 expuestos al menos un año, 1653 expuestos al menos dos años, 1569 expuestos al menos tres años, 1482 expuestos al menos cuatro años y 838 expuestos al menos 5 años.

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron a razón de al menos 1% y en una proporción superior en los grupos de STELARA® que en el grupo de placebo durante el período controlado con placebo del ESTUDIO 1 y el ESTUDIO 2 de psoriasis (*ver Estudios clínicos*).

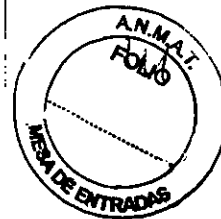
**Tabla 1. Reacciones adversas informadas por  $\geq 1\%$  de los sujetos hasta la semana 12 en el ESTUDIO 1 y en el ESTUDIO 2**

	STELARA®		
	Placebo	45 mg	90 mg
Sujetos tratados	665	664	666
Nasofaringitis	51 (8%)	56 (8%)	49 (7%)
Infección de las vías respiratorias superiores	30 (5%)	36 (5%)	28 (4%)
Dolor de cabeza	23 (3%)	33 (5%)	32 (5%)
Fatiga	14 (2%)	18 (3%)	17 (3%)

Aydra Violante  
Co-Directora Técnica  
Apt. 1000  
Mat. No. 14414

M

5 25 6



Diarrea	12 (2%)	13 (2%)	13 (2%)
Dolor de espalda	8 (1%)	9 (1%)	14 (2%)
Mareos	8 (1%)	8 (1%)	14 (2%)
Dolor faringolaríngeo	7 (1%)	9 (1%)	12 (2%)
Prurito	9 (1%)	10 (2%)	9 (1%)
Eritema en el lugar de inyección	3 (<1%)	6 (1%)	13 (2%)
Mialgia	4 (1%)	7 (1%)	8 (1%)
Depresión	3 (<1%)	8 (1%)	4 (1%)

Las reacciones adversas que ocurrieron con tasas inferiores al 1% en el período controlado de los ESTUDIOS 1 y 2 de psoriasis hasta la semana 12 fueron: celulitis, herpes zóster, diverticulitis y determinadas reacciones en el sitio de inyección (dolor, hinchazón, prurito, dureza, hemorragia, hematoma e irritación).

Ocurrió un caso de RPLS durante los ensayos clínicos (*ver Precauciones y Advertencias*).

#### Infecciones

Durante el período controlado por placebo de los estudios clínicos de sujetos con psoriasis (seguimiento medio de 12,6 semanas para sujetos tratados con placebo y 13,4 semanas para sujetos tratados con STELARA®), 27% de los sujetos tratados con STELARA® informaron infecciones (1,39 por sujeto-año de seguimiento) comparado con 24% de los sujetos tratados con placebo (1,21 por sujeto-año de seguimiento). Se informaron infecciones graves en 0,3% de los sujetos tratados con STELARA® (0,01 por sujeto-año de seguimiento) y en 0,4% de los sujetos tratados con placebo (0,02 por sujeto-año de seguimiento) (*ver Precauciones y Advertencias*).

En las partes controladas y no controladas de los ensayos clínicos de psoriasis (mediana de seguimiento de 3,2 años), que representan 8998 sujetos-años de exposición, el 72,3% de los sujetos tratados con STELARA® informaron infecciones (0,87 por sujeto-año de seguimiento). Se informaron infecciones graves en 2,8% de los sujetos (0,01 por sujeto-año de seguimiento).

#### Neoplasias malignas

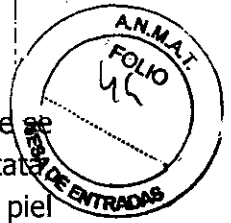
En las partes controladas y no controladas de los ensayos clínicos de psoriasis (mediana de seguimiento de 3,2 años, que representan 8998 sujetos-años de exposición), el 1,7% de los sujetos tratados con STELARA® informaron neoplasias malignas excluyendo cáncer de piel no melanoma (0,60 cada cien sujeto-año de seguimiento). Se informó cáncer de piel no melanoma en el 1,5% de los sujetos tratados con STELARA® (0,52 cada cien sujeto-año de seguimiento) (*ver Precauciones y Advertencias y*

Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada

Pág. 18 de 20

M

5256



*Precauciones*). Las neoplasias malignas distintas del cáncer de piel no melanoma que se observaron con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron: de próstata, melanoma, colorrectal y de mama. Las neoplasias malignas distintas del cáncer de piel no melanoma en los pacientes tratados con STELARA® en las partes controladas y no controladas de los estudios fueron similares en cuanto a tipo y número a lo que se esperaría en la población estadounidense en general, según la base de datos SEER (ajustado para considerar la edad, el sexo y la raza).

### Estudios clínicos de artritis psoriásica

La seguridad de STELARA® se evaluó en 927 pacientes en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en pacientes adultos con artritis psoriásica activa (PsA). El perfil de seguridad general de STELARA® en pacientes con PsA fue congruente con el perfil de seguridad encontrado en los estudios clínicos de psoriasis. Se observó una incidencia mayor de artralgia, náuseas e infecciones dentales en pacientes tratados con STELARA® cuando se los comparó con pacientes tratados con placebo (3% versus 1% para artralgia y 3% versus 1% para la náuseas; 1% versus 0,6% para infecciones dentales) en las partes controladas con placebo de los estudios clínicos de PsA.

### **Inmunogenicidad**

Aproximadamente el 6% de los pacientes tratados con STELARA® en estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica desarrollaron anticuerpos contra ustekinumab, que fueron generalmente de títulos bajos. No se identificó ninguna relación aparente entre el desarrollo de los anticuerpos contra ustekinumab y el desarrollo de reacciones en las zonas de inyección. No hubo reacciones de hipersensibilidad serias relacionadas a ustekinumab en los ensayos clínicos de psoriasis y artritis psoriásica. En los estudios de psoriasis, la mayoría de los pacientes que tuvieron resultados positivos para los anticuerpos contra ustekinumab tenían anticuerpos neutralizados.

Los datos presentados anteriormente reflejan el porcentaje de los sujetos con resultados positivos en la prueba de anticuerpos contra ustekinumab y son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada sobre la positividad de los anticuerpos en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluyendo la manipulación de las muestras, la sincronización de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra ustekinumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

### **Experiencia posterior a la comercialización**

Andrea Molante  
Co-Directora Técnica  
Apoderada  
Mat. Nac. N° 11414

M



Se han informado reacciones adversas a STELARA® en el uso posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a STELARA®.

*Trastornos del sistema inmunológico:* Reacciones de hipersensibilidad grave (incluso anafilaxis y angioedema), otras reacciones de hipersensibilidad (incluso sarpullido y urticaria).

*Reacciones cutáneas:* Psoriasis pustulosa, psoriasis eritrodérmica

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se administraron dosis únicas intravenosas de hasta 6 mg/kg en estudios clínicos sin toxicidad limitada por las dosis. En caso de sobredosis, recomendamos supervisar si el paciente presenta signos o síntomas de reacciones o efectos adversos e iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **PRESENTACIÓN**

STELARA (Ustekinumab) está disponible en envases de:

1 vial de dosis única de 90 mg/ml y 45 mg/0.5 ml

### **ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Los viales de STELARA® deben refrigerarse entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). Almacene los viales de STELARA® en posición vertical. Conserve el producto en el envase original para protegerlo de la luz hasta el momento en que deba utilizarlo. No congelar. No agitar. STELARA® no contiene conservantes; descarte la parte no utilizada.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.459

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

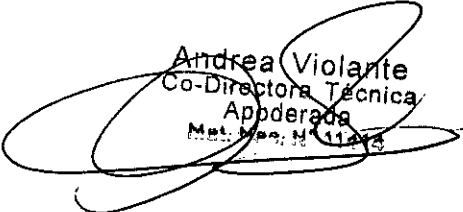
Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Fabricado por Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, SUIZA

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:**

  
Andrea Violante  
Co-Directora Técnica  
Appderada  
Mat. No. N. 11494

*Handwritten mark*