

BUENOS AIRES, 07 ENE 2015

VISTO el Expediente N° 1-47-20905-13-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

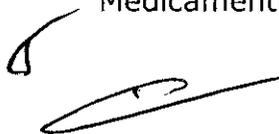
CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos, instrucciones de uso e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STELARA/ USTEKINUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55459.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92.

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 6077/97.

Que a fojas 511 y 512 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de la evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos del Instituto Nacional de Medicamentos.





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

DISPOSICIÓN N° 0101

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase los nuevos prospectos, información para el paciente e instrucciones de uso presentados para la Especialidad Medicinal denominada STELARA/ USTEKINUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 55459 y Disposición 1441/10, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan a fojas 409 a 471 para prospectos; información para el paciente a fojas 472 a 476, 485 a 488, 489 a 502; Instrucciones de uso: fojas 477 a 484, 490 a 497 y 503 a 510, desglosándose los correspondientes a fojas 409 a 429 para prospectos, 472 a 476 para Información para el paciente y 477 a 484 para Instrucciones de uso.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante ANMAT N° 1441/10 los prospectos autorizados por las fojas 409 a 429 para prospectos, 472 a 476 para Información para el paciente y 477 a 484 para Instrucciones de uso aprobadas en el artículo 1º, que integrarán el Anexo de la presente.

ARTÍCULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse el Certificado N° 55459 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado,



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

DISPOSICIÓN N° **0 1 0 1**

haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, instrucciones de uso e información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-20905-13-9

DISPOSICIÓN N°

0 1 0 1



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



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición **0101** N°..... a los efectos de su anexado en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55459 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: STELARA/ USTEKINUMAB.

Forma/s farmacéutica/s: SOLUCION INYECTABLE.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1441/10

Tramitado por expediente N° 1-47-9052-09-3

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS, INFORMACION PARA EL PACIENTE E INSTRUCCIONES DE USO	Disposición 3275/11	Prospectos de fojas 409 a 471, Información para el paciente: 472 a 476, 485 a 488, 489 a 502; Instrucciones de uso: fojas 477 a 484, 490 a 497 y 503 a 510. Desglosándose fojas: 409 a 429 para prospectos, 472 a 476 para Información para el paciente y 477 a 484 para Instrucciones de uso.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de



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

Autorización N° 55459 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes
de.....07.ENE.2015.....

Expediente N° 1-47-20905-13-9

DISPOSICION N° **0 1 0 1**

✓

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

Prospecto: Información para el Paciente
STELARA®
Ustekinumab
Solución Inyectable

Industria Suiza

Venta Bajo Receta

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre STELARA®?

STELARA® es un medicamento que afecta su sistema inmunológico. STELARA® puede aumentar las posibilidades de sufrir efectos secundarios graves como:

Infecciones graves: STELARA® puede disminuir su capacidad para combatir las infecciones y puede aumentar el riesgo de éstas. Al tomar STELARA®, algunas personas tienen infecciones graves, que pueden requerir hospitalización, como tuberculosis (TB) e infecciones causadas por bacterias, hongos o virus.

- Su médico debe controlar la TB antes de comenzar con STELARA®.
- Si su médico considera que usted está en riesgo de TB, usted puede ser tratado de TB antes y durante el tratamiento con STELARA®.
- Su médico debe observar atentamente señales y síntomas de TB durante el tratamiento con STELARA®.

No debe comenzar a tomar STELARA® si presenta algún tipo de infección, salvo si su médico lo autoriza.

Antes de comenzar con STELARA®, informe a su médico si cree que tiene una infección o síntomas de una infección, como:

- fiebre, sudoración o escalofríos
- dolores musculares
- tos
- falta de aliento
- flemas con sangre
- pérdida de peso
- piel caliente, roja o que duele, o irritación en su cuerpo
- diarrea o dolor de estómago
- ardor al orinar o micción más frecuente de lo normal
- mucho cansancio
- recibe tratamiento para una infección
- tiene muchas infecciones o tiene infecciones que regresan una y otra vez
- tiene TB o ha estado en contacto con alguien que tiene TB

Después de comenzar con STELARA®, llame inmediatamente a su médico si presenta algún síntoma de infección (ver arriba).

STELARA® puede hacerlo más propenso a contraer infecciones o empeorar una infección que ya tiene.

Las personas que tienen un problema genético donde el cuerpo no produce ninguna de las proteínas interleucina 12 (IL-12) e interleucina 23 (IL-23) se encuentran en un mayor riesgo de contraer ciertas infecciones graves que pueden propagarse por todo el cuerpo y causar la muerte. Se desconoce si las personas que toman

CN

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



STELARA® contraerán alguna de estas infecciones debido a los efectos de STELARA® sobre estas proteínas.

Cáncer: STELARA® puede disminuir la actividad de su sistema inmunológico y aumentar el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Informe a su médico si alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer. Algunas personas que tienen factores de riesgo para cáncer a la piel desarrollan algunos tipos de cáncer a la piel mientras reciben STELARA® Informe a su médico si tiene un nuevo crecimiento de la piel.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, por sus siglas en inglés): El RPLS es una afección rara que afecta al cerebro y puede causar la muerte. No se conoce su causa. Si el RPLS se detecta a tiempo y se trata, la mayoría de las personas se recuperan. Informe de inmediato a su médico si usted tiene cualquier problema médico nuevo o que empeora, como:

- dolor de cabeza
- convulsiones
- confusión
- problemas de visión

¿Qué es STELARA®?

STELARA® es un medicamento de venta bajo receta usado para tratar personas adultas de 18 años de edad o mayores con:

- psoriasis moderada o grave que afecta grandes áreas o muchas áreas del cuerpo y que podrían beneficiarse con la aplicación de inyecciones o la administración de píldoras (terapia sistémica) o fototerapia (tratamiento con solamente radiación ultravioleta o en combinación con píldoras).
- artritis psoriásica activa. STELARA® puede administrarse sólo o con metotrexato.

STELARA® puede mejorar la psoriasis pero también puede reducir la capacidad de su sistema inmune para combatir infecciones. Esto también podría aumentar su riesgo de padecer determinados tipos de cáncer.

Se desconoce si STELARA® es seguro y eficaz para niños.

¿Quién no debe utilizar STELARA®?

No utilice STELARA® si usted es alérgico a ustekinumab o a cualquiera de los ingredientes de STELARA®. Diríjase al final de ésta Guía del Medicamento para ver la lista completa de ingredientes de STELARA®.

¿Qué debo informar al médico antes de recibir STELARA®?

Antes de recibir STELARA®, informe al médico si:

- tiene alguna de las enfermedades o síntomas detallados en la sección "**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre STELARA®?**"
- ha tenido una reacción alérgica a STELARA®. Consulte a su médico si no está seguro.
- es alérgico al látex. El capuchón protector de la aguja en la jeringa prellenada contiene látex.

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

- recibió recientemente o tiene previsto recibir una inmunización (vacuna). Las personas que reciben STELARA® no deben recibir vacunas vivas. Informe a su médico si alguna persona en su hogar necesita recibir una vacuna. Los virus empleados en algunos tipos de vacunas pueden transmitirse a personas con sistema inmune debilitado y causarles problemas graves. **No deberá recibir la vacuna BCG durante un año antes de comenzar a recibir STELARA®, ni durante un año después de dejar de recibir STELARA®.**
- tiene lesiones nuevas o con cambios en las áreas con psoriasis o en la piel normal.
- está recibiendo o ha recibido inyecciones contra alergias, especialmente contra reacciones alérgicas graves. Es posible que las inyecciones contra alergias no tengan el mismo efecto durante el tratamiento con STELARA®. Además, es posible que STELARA® aumente el riesgo de sufrir una reacción alérgica a una inyección contra alergias.
- recibe o ha recibido fototerapia para la psoriasis.
- tiene cualquier otra afección médica.
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si STELARA® podría dañar al bebé por nacer. Usted y su médico deben decidir si usará STELARA®.
- está amamantando o tiene previsto hacerlo. Se cree que STELARA® pasa a la leche materna. No debe amamantar mientras use STELARA® sin antes consultarlo con su médico.

Informe a su médico sobre todos los medicamentos que usa, incluidos los recetados y de venta libre, las vitaminas y los complementos medicinales a base de hierbas.

Sepa cuáles son los medicamentos que está tomando. Mantenga una lista para mostrársela al médico o farmacéutico cuando reciba un nuevo medicamento.

¿Cómo debo utilizar STELARA®?

- Use STELARA® tal como se lo indicó su médico
- Si su médico decide que usted puede colocarse inyecciones de STELARA® en su hogar, o que una persona que lo cuida puede hacerlo, deben aprender cómo preparar y colocar una inyección de STELARA® correctamente. No intente colocarse una inyección de STELARA® por sus propios medios hasta que un médico o enfermero le haya explicado la forma correcta de hacerlo.
- STELARA® se aplica mediante una inyección debajo de la piel (subcutánea), en la parte superior de sus brazos, parte superior de sus piernas (muslos) o el área estomacal (abdomen)
- No se administre la inyección en áreas de la piel que son sensibles, están moreteadas, rojas o duras.
- Utilice una inyección diferente cada vez que se administre STELARA®.
- Si se inyecta más de la dosis recetada de STELARA®, llame a su médico de inmediato.
- Asegúrese de asistir a todas las visitas de seguimiento programadas.
- **Lea las Instrucciones de Uso detalladas al final de esta Guía del Medicamento para instrucciones de cómo preparar e inyectar una dosis**



de STELARA[®], y cómo deshacerse de (descartar) agujas y jeringas ya utilizadas.

¿Qué debo evitar mientras recibo STELARA[®]?

No debe aplicarse una vacuna viva mientras reciba STELARA[®]. Consulte "¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar STELARA[®]?"

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de STELARA[®]?

STELARA[®] puede causar efectos secundarios graves, incluyendo:

- Vea "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre STELARA[®]?"
- **Reacciones alérgicas graves.** Pueden ocurrir reacciones alérgicas graves con STELARA[®]. Obtenga ayuda médica de inmediato si presenta alguno de estos síntomas de una reacción alérgica grave:
 - siente que está por desmayarse
 - inflamación del rostro, párpados, lengua o garganta
 - dificultad para respirar, opresión en la garganta
 - opresión en el pecho
 - sarpullido en la piel

Algunos de los efectos secundarios comunes de STELARA[®] son:

- infecciones en las vías respiratorias superiores
- dolor de cabeza
- cansancio

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de STELARA[®]. Informe al médico sobre todos los efectos secundarios que le molesten y que no desaparezcan. Pida al médico o farmacéutico información adicional.

Llame a su médico para obtener asesoría médica sobre los efectos secundarios.

¿Cómo almaceno STELARA[®]?

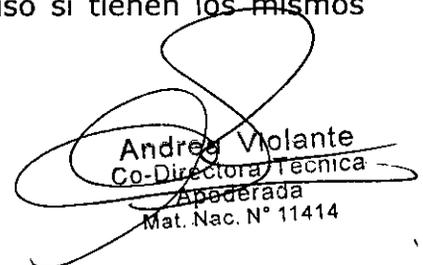
- Conserve STELARA[®] en la heladera (2°C a 8°C) en el envase original hasta que se utilice.
- Almacene los viales de STELARA[®] en posición vertical.
- Proteja STELARA[®] de la luz.
- No congele STELARA[®]
- No agite STELARA[®]
- Descarte la parte no utilizada.

Mantenga STELARA[®] y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre STELARA[®]

En ocasiones, se recetan medicamentos para fines distintos a los indicados en una guía de medicamento. No use STELARA[®] para una afección para la cual no haya sido recetado. No le de STELARA[®] a otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas. Puede perjudicarlos.

09


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



Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede solicitar al médico o farmacéutico información sobre STELARA® que se redactó para profesionales sanitarios.

¿Cuáles son los ingredientes de STELARA®?

Principio activo: ustekinumab

Ingredientes inactivos: L-histidina, L-histidina monohidroclorhidrato monohidrato, polisorbato 80 y sacarosa.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 55.459

Vial fabricado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

X Importado por: Janssen Cilag ^{Farmacéutica} Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 (C1428DJG), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Andrea Viplante
Co-Directora Técnica
Aptoderada
Mat. Nac. N° 11414

INSTRUCCIONES DE USO PARA EL PACIENTE
STELARA®
Ustekinumab
Solución Inyectable

Instrucciones para inyectar STELARA® de un vial.

Lea las Instrucciones de Uso antes de utilizar STELARA®. Su médico o enfermero deberán indicarle como preparar, medir su dosis e inyectarse STELARA® adecuadamente.

Si no puede colocarse la inyección usted mismo:

- Pida ayuda a su médico o enfermero, o
- Pida ayuda a alguien que haya sido entrenado previamente por un médico o enfermero y sabe colocar inyecciones.

No intente inyectarse STELARA® usted mismo hasta que su médico, enfermero o cuidador profesional le haya indicado cómo.

Información importante:

- Antes de comenzar, lea el envase para asegurarse de que es la dosis correcta. Su médico le recetará 45 mg o 90 mg.
 - Si su dosis es de 45 mg, recibirá un vial con 45 mg.
 - Si su dosis es de 90 mg, recibirá un vial con 90 mg o dos con 45 mg. **Si recibe dos viales con 45 mg para una dosis de 90 mg, necesitará aplicarse dos inyecciones, una después de la otra.**
- Verifique la fecha de vencimiento en el vial y su envase. Si ya ha pasado la fecha de vencimiento, no lo utilice.
- Verifique el vial por partículas o decoloración. Su vial deberá ser transparente y de incoloro a ligeramente amarillo con algunas partículas blancas.
- No lo utilice si está congelado, decolorado, turbio o tiene partículas grandes. En cualquiera de estos casos consiga un vial nuevo.
- **No agite el vial.** Esto podría dañar el medicamento STELARA®. Si agitó su vial, no lo use. Consiga un nuevo vial.
- No utilice el vial STELARA® más de una vez, incluso si contiene restos del medicamento. Descarte cualquier resto de STELARA® después de aplicarse la inyección.
- Arroje de forma segura (descarte) los viales STELARA® después de usarlos.
- No utilice las jeringas o agujas más de una vez. Ver "**Paso 6: Descarte jeringas y agujas**".
- Para reducir el riesgo de pinchazos con la aguja, **no** vuelva a poner el capuchón protector después del uso.

Junte los elementos que necesita para preparar STELARA® y aplicar la inyección (ver Figura A)

Necesitará:

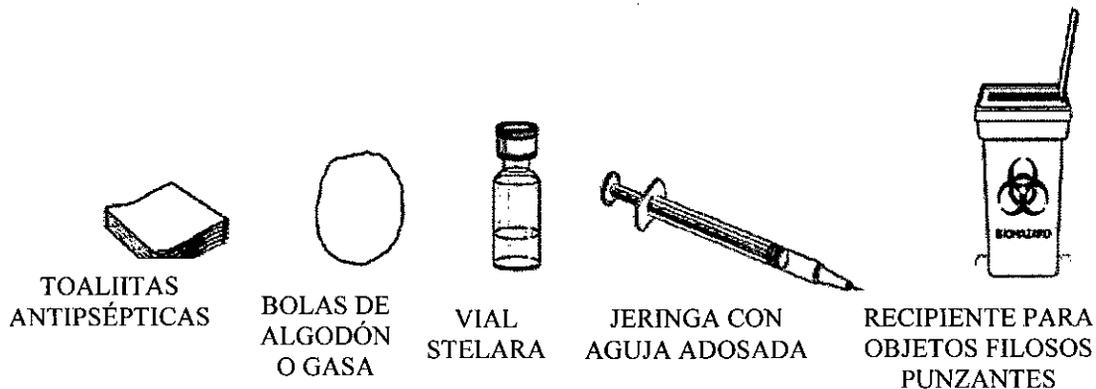
CP

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. Nº 41474



- una jeringa con la aguja, proporcionada por su farmacéutico
- toallitas antisépticas
- bolas de algodón o gasa
- su receta de STELARA®
- recipiente para objetos punzantes. Ver **"PASO 6: descartar la jeringa"**

Figura A



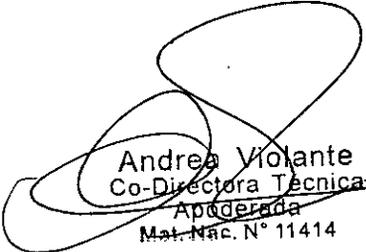
Paso 1: Prepare la inyección

- Elija una superficie iluminada, limpia y plana para trabajar.
- Lávese las manos muy bien con jabón y agua templada.

Paso 2: Prepare el lugar de inyección

- Elija un lugar de inyección como la zona del estómago (el abdomen), o la parte superior de las piernas (muslo).
- Si otra persona le administra la inyección, entonces él o ella pueden elegir también la parte superior del brazo como lugar de inyección. **(Ver Figura B)**
- No inyecte en áreas donde la piel presente sensibilidad, hematomas, enrojecimiento, o durezas.
- Limpie el lugar donde se colocará la inyección con toallitas antisépticas.
- **No** vuelva a tocar esa área antes de colocar la inyección. Deje secar la piel antes de colocar la inyección.
- **No** abanique ni sople sobre el área limpia.

CH

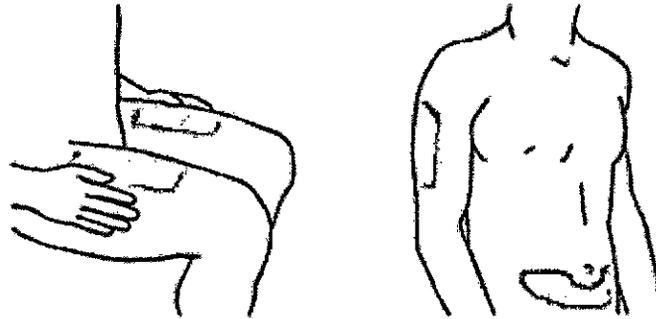

 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

0 1 0 1

ORIGINAL



Figura B



* En gris se indican los lugares recomendados para la inyección.

Paso 3: Prepare el vial

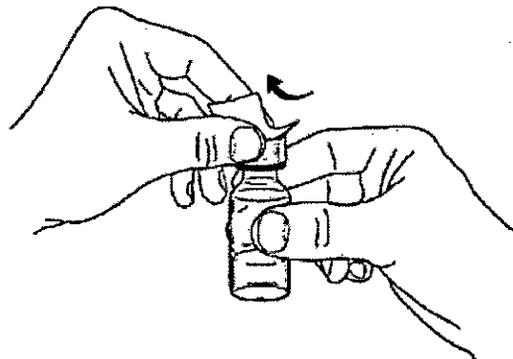
- Retire el capuchón protector del vial. Descarte el capuchón pero no retire el tapón de goma. **(Ver Figura C)**

Figura C



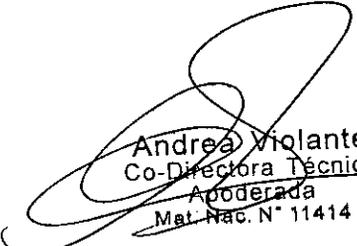
- Limpie el tapón de goma con un hisopo antiséptico. **(Ver Figura D)**

Figura D



- No toque el tapón de goma una vez limpio.
- Coloque el vial en una superficie plana.

CV

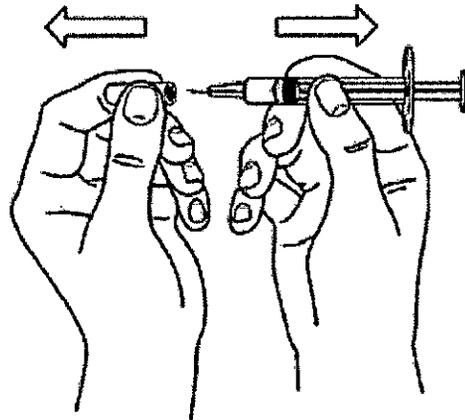

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
A. Poderada
Mat. Nac. N° 11414



Paso 4: Prepare la aguja

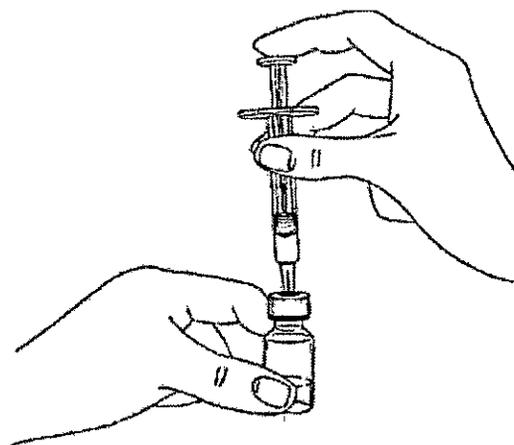
- Sostenga la jeringa con la aguja adosada.
- Retire el capuchón que protege la aguja. **(Ver Figura E)**
- Descarte el capuchón protector de la aguja. No toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie.

Figura E



- Cuidadosamente tire del émbolo para llenar la jeringa con la cantidad del medicamento indicada por su médico.
- Sostenga el vial entre su dedo índice y pulgar.
- Use su otra mano para empujar la aguja de la jeringa por el centro del tapón de goma. **(Ver Figura F)**

Figura F



- Presione el émbolo hasta que todo el aire en la jeringa se haya ido al vial.
- Gire el vial y la jeringa boca abajo. **(Ver Figura G)**
- Sostenga el vial STELARA® con una mano.

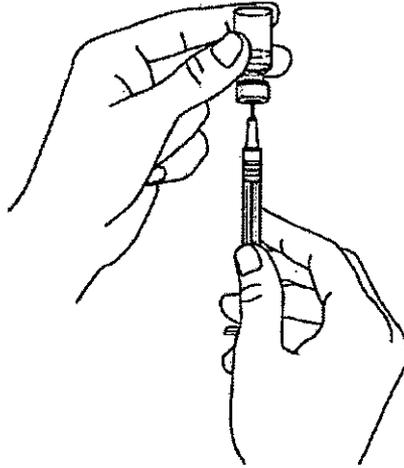
CV


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



- Es importante que la aguja se mantenga en el líquido para prevenir que entren burbujas de aire a la jeringa.
- Con la otra mano, tire el émbolo hacia atrás.
- Llene la jeringa hasta que la punta negra del émbolo se alinee con la marca que coincide con la dosis prescrita por su médico.

Figura G

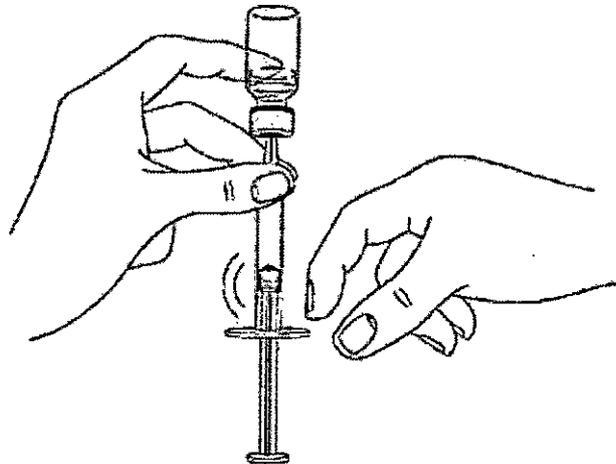


- **No retire la aguja del vial.** Mantenga la jeringa con la aguja apuntando hacia arriba para comprobar si hay burbujas de aire en su interior.
- Si hay burbujas de aire, golpee con suavidad el lateral de la jeringa hasta que las burbujas lleguen a la parte superior. **(Ver Figura H)**
- Presione el émbolo lentamente hasta que todas las burbujas de aire salgan de la jeringa (sin que salga líquido).
- Retire la jeringa del vial. No apoye la jeringa ni deje que la aguja toque alguna superficie.

Ch


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

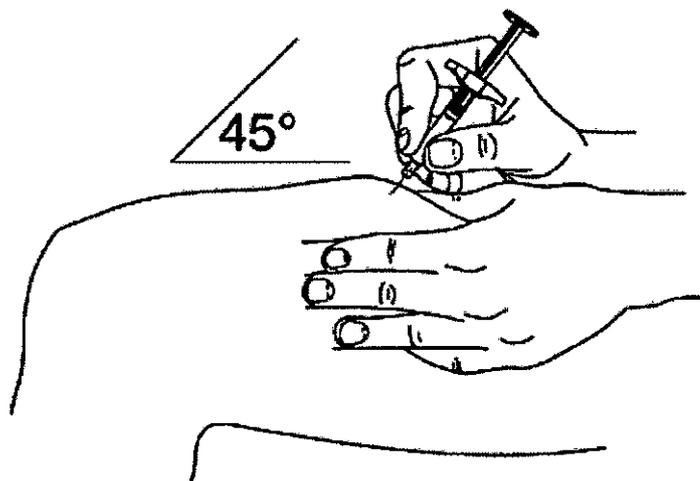
Figura H



Paso 5: Inyecte STELARA®

- Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano, entre el dedo pulgar y el índice.
- **No** tire del émbolo hacia atrás en ningún momento.
- Con la otra mano, pellizque levemente el área de la piel en el lugar que limpió anteriormente. Sostenga firmemente.
- Con un movimiento rápido, inserte la aguja en la piel pellizcada en un ángulo de 45 grados aproximadamente. **(Ver la Figura I)**

Figura I



- Empuje el émbolo con el pulgar hasta llegar al tope para inyectar todo el líquido. Hágalo de forma lenta y uniforme, manteniendo el pliegue de piel suavemente pellizcado.

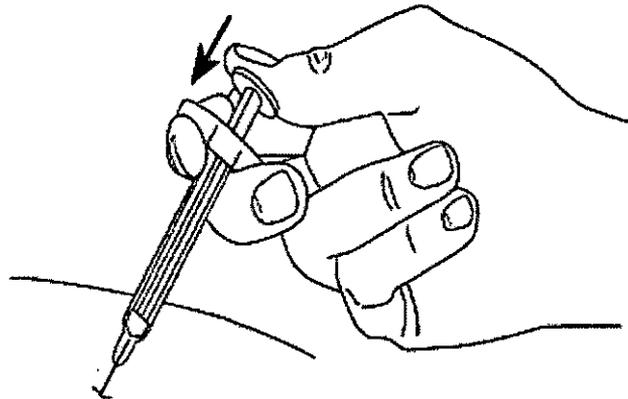
CM

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



- Cuando el émbolo llegue al tope, mantenga presionado el cabezal del émbolo. Retire la aguja de la piel y suelte la piel. **(Ver Figura J)**

Figura J



- Es posible que quede una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar donde se colocó la inyección. Esto es normal. Puede presionar ese lugar con una bolita de algodón o gasa si lo necesita. No frote el lugar de la inyección. Puede cubrirlo con una venda adhesiva pequeña, si es necesario.

Si su dosis es de 90 mg, y recibió dos viales de 45 mg necesitará aplicarse una segunda inyección inmediatamente después de la primera. Repita los pasos 1-5 con una nueva jeringa.

Elija un lugar diferente para aplicarse la segunda inyección.

Paso 6: Descarte jeringas y agujas

- Seguidamente, coloque la jeringa en un recipiente para objetos punzantes.
- Siga las Instrucciones del médico o el enfermero para deshacerse del recipiente.
- No intente volver a tapar la aguja.
- No reutilice nunca una jeringa, por su seguridad y su salud y por la seguridad de los demás.

Mantenga STELARA® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 55.459

COV

Andrea Vigilante
Co-Directora Técnica
ApoDERada
Mat. Nac. N° 11414

0101
ORIGINAL



Vial fabricado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

Importado por: Janssen Cilag ^{Farmacéutica} Farmacéutica S.A., Mendoza 1259 (C1428DJG),
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Handwritten initials, possibly "GR", in the left margin.

A large, stylized handwritten signature of Andrea Violante.

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

0 101 ORIGINAL



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:

	Concentración	Concentración
	90 mg/ml	45 mg/0.5 ml
<u>Componente</u>	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 Molante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414

DESCRIPCIÓN

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

STELARA[®], 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[®] tiene un aspecto entre incoloro y ligeramente amarillo con un pH de 5,7 a 6,3. STELARA[®] 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

CV

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



Absorción

En sujetos con psoriasis, la mediana del tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima ($T_{m\acute{a}x}$) 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 $T_{m\acute{a}x}$ (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 ± 65 ml/kg y 179 ± 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.

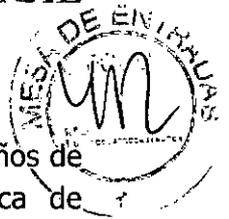
Peso

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 Viejante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414



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 α 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[®]. 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 *cynomolgus* 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 Vigilante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

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) ≥ 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[®]. Los sujetos aleatorizados para STELARA[®] 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[®] (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,

dv

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

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

	<u>Estudio 1 de psoriasis</u>			<u>Estudio 2 de psoriasis</u>		
	STELARA®			STELARA®		
	<u>Placebo</u>	<u>45 mg</u>	<u>90 mg</u>	<u>Placebo</u>	<u>45 mg</u>	<u>90 mg</u>
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 ≤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

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

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

>100 kg	2% 2/89	54% 47/87	68% 63/92	3% 3/120	49% 55/112	71% 86/121
PGA eliminado o mínimo en la semana 12*						
≤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 (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 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 (≤ 25 mg/semana). El criterio de valoración primario fue el porcentaje de los pacientes que alcanzaron la respuesta ACR 20 en la semana 24.

av

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

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- α). En el ESTUDIO 2 de artritis psoriásica, el 58% (n = 180) de los pacientes fueron tratados previamente con agentes anti-TNF- α , de los cuales más del 70% suspendieron el tratamiento anti-TNF- α debido a la falta de eficacia o intolerancia en algún momento del tratamiento.

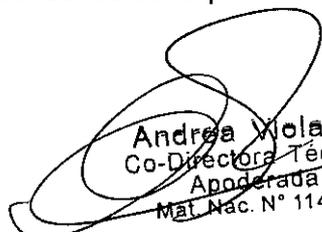
Respuesta clínica

En ambos estudios, la proporción de pacientes que alcanzaron respuestas ACR 20, ACR 50 y PASI 75 en los grupos administrados con STELARA[®] 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[®] 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 α .

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						
	Estudio 1			Estudio 2		
	Placebo	45 mg	90 mg	Placebo	45 mg	90 mg
Número de pacientes elegidos al azar	206	205	204	104	103	105
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^a \geq3%</i>	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)	93 (62%)	4 (5%)	41 (51%)	45 (56%)

^a Número de pacientes con implicaciones psoriásicas de la piel de base \geq 3% BSA)

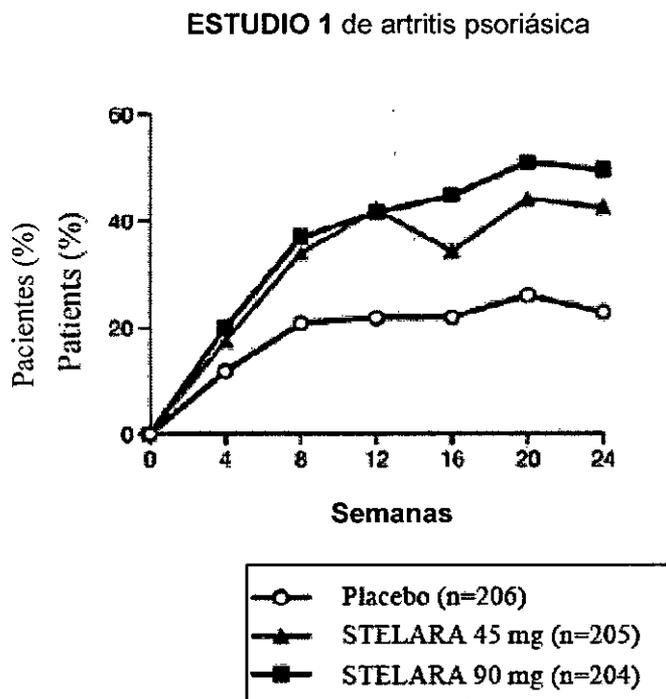
CW


 Andrea Violante
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. 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			
ESTUDIO 1			
		STELARA®	
	Placebo (N=206)	45 mg (N=205)	90 mg (N=204)
Número de articulaciones inflamadas ^a			
Inicio	15	12	13

chy

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



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

^a Cantidad de articulaciones inflamadas contadas (0-66)

^b Cantidad de articulaciones sensibles contadas (0-68)

^c Escala análoga visual; 0=mejor, 10=peor

^d 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.

^e CRP: (Rango normal 0,0-1,0 mg/dl)

ony

Andrés Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nec. N° 11414

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 ≤ 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.

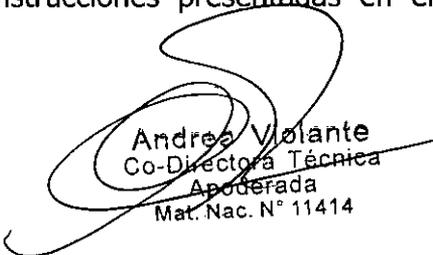
Artritis psoriásica

- 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.

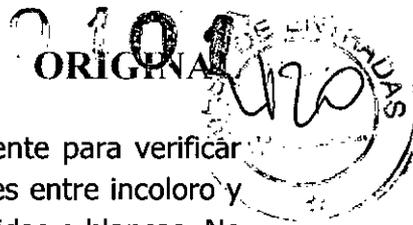
Consideraciones generales para la administración

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. Nac. N° 11414



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. 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 no tuberculosas), salmonela (incluso cepas que no son typhi) y vacuna BCG (bacilo

Andrés Viojante
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

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®.

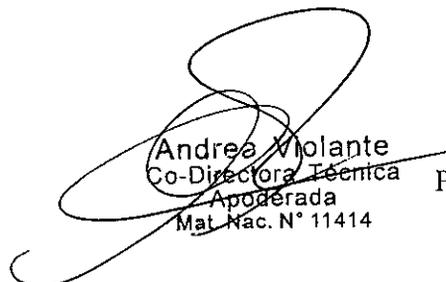
Neoplasias malignas

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

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*) durante el programa de desarrollo clínico de psoriasis, que comprendió 3758 sujetos tratados con STELARA®. 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. No se observaron casos adicionales de RPLS en el programa de desarrollo de artritis psoriásica que comprendió 914 sujetos tratados con STELARA®.

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

Ar

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

No se ha evaluado la seguridad de STELARA® en combinación con otros agentes inmunosupresores o fototerapia. En estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante con MTX no pareció influenciar la seguridad o eficacia de STELARA®. [ver *Terapias Concomitantes (7.2)*] En ratones manipulados genéticamente, con deficiencias en IL-12 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, TNFa, 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



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

con precaución en pacientes que reciban o que hayan recibido inmunoterapia con alérgenos, especialmente en relación con la anafilaxis.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Embarazo de categoría B

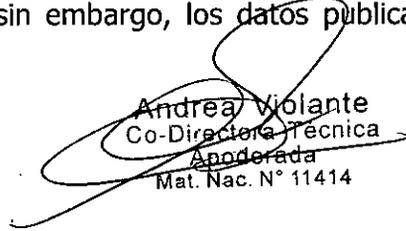
No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de STELARA® en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad en el desarrollo realizados en monos no mostraron evidencia de daño en el feto debido a la administración de ustekinumab. STELARA® debe emplearse durante el embarazo solamente si el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



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

que los anticuerpos en la leche materna no ingresan en cantidades sustanciales a la circulación neonatal e infantil.

Uso pediátrico

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 ≥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

dy

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

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%)
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

32

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 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).

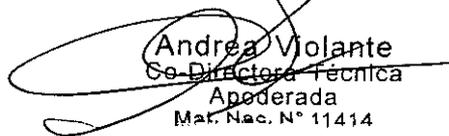
Estudios clínicos de artritis psoriásica

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



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



anticuerpos contra ustekinumab con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia posterior a la comercialización

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

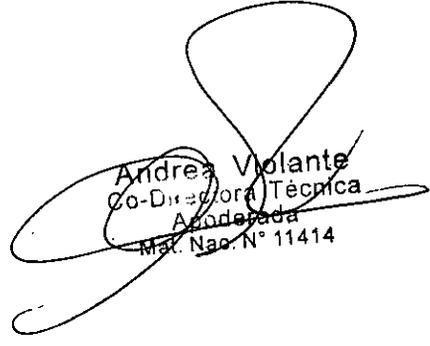
Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, ARGENTINA

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

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

Fabricado por Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, SUIZA
® Marca Registrada
Fecha de última revisión:



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