



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-2197-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Martes 12 de Marzo de 2019

Referencia: 1-47-1110-551-16-3

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-551-16-3 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto STELARA I.V. / USTEKINUMAB la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto STELARA I.V. para la indicación solicitada. Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá

evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto STELARA I.V. / USTEKINUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial STELARA I.V. y nombre genérico USTEKINUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo

de Trámite N° BIOL 1.2, será comercializada en la República Argentina por JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2018-52617767-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-52617414-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9°.- Establécese que la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 10.- Hágase saber a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12.- Hágase saber a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 13.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 14.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 15.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

1. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: STELARA I.V.

Nombre Genérico (IFA/s): USTEKINUMAB

Concentración: 130 mg/26 ml por vial (5 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
USTEKINUMAB	5.0	mg/ml

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Sucrosa	85	mg/ml
L-Histidina	0.8	mg/ml
L-Histidina clorhidrato monohidrato	1.1	mg/ml
Polisorbato 80	0.4	mg/ml
L-Metionina	0.4	mg/ml
EDTA sal disodica dihidratada	0.02	mg/ml
Agua para inyectables	c.s	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biológico

Envase Primario: Vial de vidrio de borosilicato tipo I, cerrado con un tapón recubierto de fluoropolimero y un sello de aluminio con una tapa flip-off.

Envase Secundario: Estuche cartulina.

Presentaciones: 1 Vial de dosis única de 130 mg/26 ml.

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Conservar en un refrigerador entre 2°C a 8°C, almacenar los viales de STELARA I.V. en posición vertical, no congelar, no agitar y proteger de la luz.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: intravenosa

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- JANSSEN BIOLOGICS B.V., Einsteinweg 101, Leiden, Holanda. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- JANSSEN BIOLOGICS, Barnahely, Ringaskidd Co. Cork, Irlanda. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- CILAG AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza. Fabricación del producto terminado.
- JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Ruta 8, Km 63.5, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Empaque secundario alternativo.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Ruta 8, Km 63.5, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad de producto terminado.

Expediente N° 1-47-1110-551-16-3

mdg

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.03.12 10:13:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUI730715117564
Date: 2019.03.12 10:13:31 -0300'



PROYECTO DE ROTULO

Envase primario

**STELARA® I.V.
USTEKINUMAB**

130 mg/26 ml

(5mg/ml)

Solución para infusión intravenosa

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

Diluir antes de usar

Uso Intravenoso

Vial de dosis única de 130 mg/26 ml (5mg/ml).

Conservar en heladera (2°C - 8°C).

Proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez, Farmacéutica y Bioquímica.

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
ARGENTINA

LOTE:

VENCIMIENTO:

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
IF-2018-03261076-713-168
APP-DECBR#ANMAT



PROYECTO DE ROTULO

Envase secundario

STELARA® I.V.
USTEKINUMAB

130 mg/26 ml

(5mg/ml)

Solución para infusión intravenosa

Industria Suiza

Venta bajo receta archivada

Diluir antes de usar

Uso Intravenoso

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial de 26 ml contiene:

Ustekinumab 130 mg

Excipientes:

Sucrosa, L-Histidina, L-Histidina clorhidrato monohidrato, Polisorbato, L-Metionina, EDTA sal disodica dihidratada y agua para inyectables c.s.

Presentación: vial de dosis única de 130 mg / 26 ml (5mg/ml)

Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional: ver prospecto adjunto.

Condiciones de Almacenamiento:

Conservar en heladera (2°C - 8°C).

No congelar. No agitar. Proteger de la luz. Este producto no contiene ningún conservante.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Georgina Rodriguez

Elaborado por:

FARM. HUI PING TSANG
SO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-52617767-APN-DECBR#ANMAT
1



Cilag A.G.
Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259, (C1428DJG) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

LOTE:

VENCIMIENTO:

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168

IF-2018-52617767-APN-DECBR#ANMAT

2



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52617767-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Octubre de 2018

Referencia: Rotulo STELARA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.18 16:04:15 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.18 16:04:16 -03'00'



PROYECTO DE PROSPECTO

STELARA® I.V.

USTEKINUMAB

Solución para infusión intravenosa

130 mg/26 ml (5 mg/ml)

Industria Suiza
Uso intravenoso

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

Lista de excipientes

Sal disódica dihidrato de EDTA
L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidratado
L-metionina
Polisorbato 80
Sacarosa
Agua para preparación inyectable

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

INDICACIONES

Enfermedad de Crohn

STELARA® I.V. está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleukinas humanas (IL)-12 e IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

FARM. HUEI BING TSANG, página 1 de 14
CO-DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIA
MAP. NAC. N° 13.168



ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citoquinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural Killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T helper 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn a través de la interrupción de las vías de las citoquinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento.

Inmunización

Durante el período de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con STELARA® I.V. durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos antineumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con STELARA® I.V. y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. El criterio de valoración principal de ambos estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75 % de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver Tabla 1, sección "Posología y forma de administración"), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNF α previo. Alrededor del 48 % de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNF α anterior y el 52 % no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNF α previos. En este estudio, el 29,1 % de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4 % respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4 % no toleró los tratamientos anti-TNF α .

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

FARM. HUEL PING ISANG
GO-DIRECTORA TECNICA
Pág. 2 de 14
MAT. NAC. N° 13.168

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF- α (68,6 %), o lo habían recibido previamente y si habían respondido al tratamiento anti-TNF α (31,4 %).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 1). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 1: Inducción de la Respuesta Clínica y la Remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dosis de ustekinumab recomendada N = 249	Placebo N = 209	Dosis de ustekinumab recomendada N = 209
Remisión Clínica, semana 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica

Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos

* Fracasos a tratamientos anti-TNF α

** Fracasos a tratamientos convencionales

^a p < 0,001

^b p < 0,01

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI) se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección "Posología y forma de administración" de la ficha técnica de STELARA[®] solución inyectable (frasco) y solución inyectable en jeringa precargada).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 2).

Tabla 2: Mantenimiento de la Respuesta Clínica y la Remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo*	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129 [†]
Remisión Clínica	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Respuesta Clínica	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Remisión Clínica Sin Corticosteroides	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Remisión Clínica en pacientes:			

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

FARM. HUELPING ISANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
MAGNIFIC. N° 137168

en remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
incorporados desde el estudio CRD3002 [†]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
que no han recibido tratamiento anti-TNF α anteriormente	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
incorporados desde el estudio CRD3001 [‡]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica

* El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.

† Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.

‡ Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNF α

§ Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c valor nominal estadísticamente significativo (p < 0,05)

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI \geq 220 puntos y un incremento \geq 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4 % de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5 % de los pacientes logró una respuesta clínica y siguieron recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1 %) y alcanzó la remisión (50,2 %) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

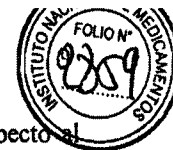
De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6 % logró la respuesta clínica y el 39,2 % alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplían los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. El criterio de valoración principal fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = -2,8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = -0,7, p = 0,012).

Respuesta en cuanto a las fistulas

En un subgrupo de pacientes con fistulas supurantes en el momento basal (8,8 %; n = 26), 12/15 (80 %) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fistulas a lo largo de



44 semanas (definida como una disminución $\geq 50\%$ del número de fistulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios IBDQ y SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejorías de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo.

Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con enfermedad de Crohn, después de la dosis intravenosa de inducción recomendada, la mediana de la concentración sérica máxima de ustekinumab, observada 1 hora después de la perfusión, fue de 126,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (V_z) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg .

Biotransformación

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg . La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg .

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado ensayos específicos con ustekinumab intravenoso en pacientes de edad avanzada o pediátricos.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, PCR, la situación de fracaso a antagonista de los TNF, el sexo, la raza (Asiático comparado a no-Asiáticos), y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab. El impacto de estas covariantes clínicamente significativas sobre los parámetros farmacocinéticos estaba dentro del $\pm 20\%$ cuando se evaluó a lo largo de un intervalo representativo de valores de covariante o categorías en los datos que estaban dentro las variabilidad global observada en la farmacocinética de ustekinumab.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 ó IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/mL de IL-

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
Poderada
MAT. NAC. N° 13.168

Página 5 de 14



12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C19, 2D6, ó 3A4; ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

STELARA® I.V. concentrado para solución para perfusión ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Crohn. STELARA® I.V. concentrado para solución para perfusión se debe utilizar únicamente para la dosis intravenosa de inducción.

Posología

Enfermedad de Crohn

El tratamiento con STELARA® I.V. se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para perfusión se compone del número de frascos de STELARA® I.V. 130 mg indicado en la Tabla 3 (ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones" para su preparación).

Tabla 3 Administración intravenosa inicial de STELARA® I.V.

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada ^a	Número de frascos de STELARA® I.V. 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Para la posología del tratamiento subcutáneo posterior, ver sección "Posología y forma de administración" de la ficha técnica de STELARA® solución inyectable (frasco) y solución inyectable en jeringa precargada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

En pacientes de edad avanzada no es necesario un ajuste de dosis (ver sección "Advertencias y precauciones").

Insuficiencia renal y hepática

STELARA® I.V. no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA® I.V. para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

STELARA® I.V. 130 mg es para administrar por vía intravenosa exclusivamente. Se debe administrar durante al menos una hora. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

FARM-HUETPING TSANG
GO-DIRECTORA TÉCNICA
PÁGINA 6 DE 14
MAT. RAC. N° 13.168



Infecciones activas clínicamente importantes (e.j. tuberculosis activa; ver sección “Advertencias y precauciones”).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Infecciones

Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con STELARA® I.V. (ver sección “Reacciones adversas”).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de STELARA® I.V. a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección “Contraindicaciones”).

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA® I.V., se comprobará si el paciente padece tuberculosis. STELARA® I.V. no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección “Contraindicaciones”). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar STELARA® I.V.. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar STELARA® I.V. en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con STELARA® I.V. se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará STELARA® I.V. hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con STELARA® I.V. en ensayos clínicos presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección “Reacciones adversas”).

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían STELARA® I.V.. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar STELARA® I.V. a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel no melanoma (ver sección “Reacciones adversas”).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia postcomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de STELARA® I.V. (ver sección “Reacciones adversas”).

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que STELARA® I.V.. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

FARM. HUI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APOBERRA
MAT. NAC. N° 13.168

Página 7 de 14



pacientes que recibieron STELARA® I.V.. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se interrumpirá el tratamiento con STELARA® I.V. durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

Los pacientes tratados con STELARA® I.V. pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con STELARA® I.V. no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección "Propiedades farmacodinámicas").

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA® I.V. en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de STELARA® I.V.. En los estudios de la enfermedad de Crohn, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA® I.V.. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y STELARA® I.V. o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Inmunoterapia

No se ha evaluado STELARA® I.V. en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si STELARA® I.V. puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección "Reacciones adversas"). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con STELARA® I.V. si se sospecha de una reacción al fármaco.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con STELARA® I.V. en comparación con pacientes más jóvenes, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA® I.V. (ver sección "Advertencias y precauciones").

No se han realizado estudios de interacciones en humanos. En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase III se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones.

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT
FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

MAT. NAC. N.º 13.168
Página 8 de 14

Página 8 de 14

con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90 % del período de estudio. En pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, la farmacocinética de ustekinumab no se vió impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales, o por una exposición previa a agentes anti-TNF α .

Los resultados de un ensayo *in vitro* no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA[®] I.V. en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influenciar en la seguridad ni eficacia de STELARA[®] I.V.. En los estudios de la enfermedad de Crohn, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA[®] I.V.. (ver sección "Advertencias y precauciones").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de STELARA[®] I.V. en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ustekinumab se excreta en la leche materna humana. Estudios con animales han mostrado excreción de ustekinumab en concentraciones bajas en la leche materna. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con STELARA[®] I.V. debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con STELARA[®] I.V. para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad").

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de STELARA[®] I.V. sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos

adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogenia con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (> 5%) en los períodos controlados de los estudios clínicos con ustekinumab de psoriasis en adultos, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA® I.V. es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección "Advertencias y precauciones"). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 5.884 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica y 1.749 con enfermedad de Crohn) de 12 ensayos de fase 2 y fase 3. Esto incluye la exposición a STELARA® I.V. en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos durante al menos 6 meses o 1 año (4.105 y 2.846 pacientes, respectivamente, con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn) y la exposición durante al menos 4 o 5 años (1.482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 4 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia postcomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado por Sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4 *Tabla de reacciones adversas*

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión

IE-2018-52617569-APN-DECBB#ANMAT

FARM. HUEI PING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
ABOBERADA
MAT. Página 10 de 14
Página 13 de 84



Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo Poco frecuentes: Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito Poco frecuentes: Psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: Dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con enfermedad de Crohn, la tasa de infecciones fue de 1,38 por paciente-año de seguimiento en los tratados con ustekinumab y de 1,35 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por paciente-año de seguimiento en los enfermos tratados con ustekinumab (27 infecciones graves en 829 paciente-años de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (11 infecciones graves en 385 paciente-años de seguimiento) (ver sección "Advertencias y precauciones").

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, representando 10.953 paciente-años de exposición, en 5.884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 0,99 años; 3,2 años para los ensayos de psoriasis, 1,0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. La tasa de infecciones fue de 0,91 por paciente-año de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (178 infecciones graves en 10.953 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en absceso anal, celulitis, neumonía, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones víricas.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,12 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0,26 en los que recibieron placebo (1 paciente en 385 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,48 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0,52 en los tratados con placebo (2 pacientes en 385 paciente-años de seguimiento).

2617569-APN-DECBR#ANMAT
FARM. HUI-PING-TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA

APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168
Página 11 de 146

Página 11 de 14

En los periodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, representando 10.935 paciente-años de exposición, en 5.884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 3,2 años para los ensayos de psoriasis, 1,0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 58 pacientes de 10.935 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0,53 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,87 [intervalo de confianza del 95 %: 0,66; 1,14], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, colorrectal y mama. La incidencia de cáncer de piel no-melanoma era 0,49 por cada 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (53 pacientes en 10.919 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (4:1) es comparable con el ratio esperado en la población general (ver sección "Advertencias y precauciones").

Reacciones de hipersensibilidad y a la perfusión

En los estudios de inducción de la enfermedad Crohn, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la perfusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,4 % de los 466 pacientes tratados con placebo y el 2,6 % de los 470 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la perfusión o en la hora siguiente.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos de psoriasis y artritis psoriásica, menos del 8 % de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron anticuerpos frente a ustekinumab. En los ensayos clínicos de la enfermedad de Crohn, menos del 3 % de los pacientes tratados con ustekinumab desarrollaron anticuerpos frente a ustekinumab. No se observó ninguna relación aparente entre el desarrollo de anticuerpos a ustekinumab y el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección. La mayoría de los pacientes que presentaban anticuerpos positivos frente a ustekinumab tenían anticuerpos neutralizantes. La eficacia tendió a ser menor en pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab; sin embargo, la positividad de estos anticuerpos no impidió la respuesta clínica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

SOBREDOSIFICACIÓN

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

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 Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

018-62617569 APN-DECBR#ANMAT
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168
Página 12 de 14
Página 12 de 14



PRESENTACIÓN

Solución de 26 ml en un frasco de vidrio de tipo I de 30 ml con un tapón de caucho butilo recubierto. STELARA® I.V. se presenta en un envase de 1 frasco.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera (2°C–8°C). No congelar.
Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto reconstituido durante 4 horas a una temperatura de 15-25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de esta manera, los tiempos y las condiciones de conservación del producto reconstituido son responsabilidad del usuario.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. STELARA® I.V. se debe diluir exclusivamente con solución de cloruro sódico al 0,9 % p/v. STELARA® I.V. no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del frasco de STELARA® I.V. no se debe agitar. Antes de su administración, la solución se debe examinar en busca de partículas o cambios de color. La solución es transparente y entre incolora y de color amarillo claro. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas.

Dilución

STELARA® I.V. concentrado para solución para perfusión debe ser diluido y preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Calcular la dosis y el número de frascos de STELARA® I.V. necesarios en función del peso del paciente (ver sección "Posología y forma de administración", Tabla 1). Cada frasco de 26 ml de STELARA® I.V. contiene 130 mg de ustekinumab. Utilizar únicamente frascos enteros de STELARA® I.V..
2. Extraer y desechar un volumen de la solución de cloruro sódico al 0,9 % p/v de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de STELARA® I.V. que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada frasco de STELARA® I.V. necesario: para 2 frascos, desechar 52 ml; para 3 frascos, desechar 78 ml, para 4 frascos, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de STELARA® I.V. de cada frasco necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de su administración. No utilizar si se detectan partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
5. Administrar la solución diluida a lo largo de un período mínimo de una hora. Una vez diluida, la solución para perfusión se puede conservar hasta cuatro horas antes de la perfusión.
6. Utilizar únicamente un sistema de infusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).

IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

~~FARM. HELPINS IDANG~~ Página 13 de 14
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.168



7. Cada frasco es de un solo uso y el medicamento que no se utilice se debe desechar de conformidad con las normativas locales.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, (C1428DJG) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Fabricado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

Centro de Atención al Cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.inj.com

Por teléfono:

Argentina: 0800 122 0238

Fecha de última revisión:

~~MA HUEI BING TSANG~~
~~DIRECTORA TÉCNICA~~
IP-2018-2017569-APN-DECBR#ANMAT
MAT. HAC. N° 13.168

Página 14 de 14

Página 14 de 14



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52617569-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Octubre de 2018

Referencia: Prospecto STELARA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.18 16:03:51 -03'00'

Patricia Ines Aprea

Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.18 16:03:53 -03'00'



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

STELARA® I.V.
USTEKINUMAB
Solución para infusión intravenosa
130 mg/26 ml (5 mg/ml)

Industria Suiza
Uso intravenoso

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que hace uso del medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Stelara y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Stelara
3. Cómo usar Stelara
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Stelara
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Stelara y para qué se utiliza

Qué es Stelara

Stelara contiene el principio activo "ustekinumab", un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que identifican y se unen específicamente a ciertas proteínas del cuerpo.

Stelara pertenece a un grupo de medicamentos llamados "inmunosupresores". Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmune.

Para qué se utiliza Stelara

Stelara se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos.

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren Stelara para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Stelara

No use Stelara:

- Si es alérgico a ustekinumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

IF FARM. HUEI PING JIANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
MAT. NAC. N° 13.158
Página 1 de 7

Página 1 de 7



- **Si tiene una infección activa** que su médico piense que es importante.

Si no está seguro si cualquiera de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico antes de usar Stelara.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar Stelara. Su médico comprobará cómo se encuentra antes del tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que sufra antes del tratamiento. También informe a su médico si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar Stelara. Si su médico cree que usted está en riesgo de tuberculosis, puede darle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves

Stelara puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Usted debe prestar atención a ciertos signos de enfermedad mientras esté utilizando Stelara. Ver la lista completa de estos efectos adversos en "Efectos adversos graves" de la sección 4.

Antes de utilizar Stelara dígame a su médico:

- **Si usted ha tenido alguna vez una reacción alérgica a Stelara.** Consulte con su médico si no está seguro.
- **Si usted alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer** – esto es porque los inmunosupresores del tipo de Stelara debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de tener cáncer.
- **Si tiene o ha tenido una infección reciente o tiene alguna grieta en la piel (fistula).**
- **Si tiene cualquier lesión nueva o cambio de las lesiones** dentro del área de psoriasis o sobre la piel intacta.
- **Si usted está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica** – como cualquier otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta (UV)). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con Stelara. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades relacionadas con un sistema inmune más débil.
- **Si usted está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar las alergias** – se desconoce si Stelara puede afectar a estos tratamientos.
- **Si usted tiene 65 años o más** – usted tiene más probabilidades de adquirir infecciones.

Si no está seguro de no padecer alguno de estos trastornos, hable con su médico antes de usar Stelara.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Stelara en niños menores de 18 años de edad con enfermedad de Crohn, ya que no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Uso de Stelara con otros medicamentos, vacunas

Informe a su médico:

- Si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos.
- Si ha sido vacunado recientemente o va a recibir una vacuna. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice Stelara.

Embarazo y lactancia

- Es preferible evitar el uso de Stelara en el embarazo. No se conocen los efectos de Stelara en mujeres embarazadas. Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse

IF-2018-52617414-APN-DECBR#ANMAT

FARM. HUEI RING TSANG
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA DE 7
MAT. NAE. N° 13.168

Página 2 de 7



embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando Stelara y durante menos 15 semanas tras el último tratamiento con Stelara.

- Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico decidirán si debe dar el pecho o utilizar Stelara. No haga ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Stelara sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3. Cómo usar Stelara

Stelara se debe utilizar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Su médico le administrará Stelara 130 mg solución para infusión intravenosa mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa) durante al menos una hora. Pregunte a su médico cuándo debe ponerse las inyecciones y sobre las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de Stelara se administra

Su médico decidirá la cantidad de Stelara que necesita recibir y la duración del tratamiento.

Adultos a partir de 18 años de edad

- El médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada para usted en función de su peso corporal.

Su peso corporal	Dosis
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Tras la dosis intravenosa inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de Stelara mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea) 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas.

Cómo se administra Stelara

La primera dosis de Stelara para el tratamiento de la enfermedad de Crohn es administrada por un médico mediante goteo en la vena de un brazo (perfusión intravenosa).

Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre el tratamiento con Stelara.

Si olvidó usar Stelara

Si olvida una dosis o no acude a la cita para que se lo administren, hable con su médico para programar otra cita.

Si interrumpe el tratamiento con Stelara

Dejar de tomar Stelara no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.



4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.

- Las reacciones alérgicas graves (“anafilaxia”) son raras en la población que utiliza Stelara (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas). Los signos incluyen:
 - Dificultad para respirar y tragar.
 - Tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza.
 - Hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos comunes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (éstos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar Stelara de nuevo.

Infecciones – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.

- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas).
- La inflamación de los tejidos situados bajo la piel (“celulitis”) es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas).
- Los Herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Stelara puede afectar a su capacidad para combatir infecciones y algunas de ellas podrían llegar a ser graves.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando Stelara. Éstos incluyen:

- Fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos.
- Sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece.
- Tener la piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas.
- escozor al orinar.
- Diarrea.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección. También debe comunicar a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar Stelara hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Desprendimiento de la piel – el aumento del enrojecimiento y el desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

FARM. N.º 52617414-APN-DECBR#ANMAT
CO-DIREC.
APO:
MAT. NAC. IV

Página 4 de 7

Página 4 de 7



Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor (“prurito”)
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infecciones dentales
- Infecciones vaginales por levaduras
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, cardenales, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sentirse débil
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara (“parálisis facial” o “parálisis de Bell”), que es normalmente temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y con nueva ampolla de la piel pequeña, amarilla o blanca, algunas veces acompañada de fiebre (psoriasis pustular)
- Descamación de la piel (exfoliación de la piel)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- Enrojecimiento y desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Pueden desarrollarse síntomas similares como un cambio natural de los síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Stelara

- Stelara 130 mg solución para infusión intravenosa se administra en un hospital o un centro médico y no es necesario que los pacientes lo conserven o lo manipulen.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en heladera (2°C–8°C). No congelar.
- Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No agite los frascos de Stelara. La agitación energética prolongada puede deteriorar el producto.

No utilice este medicamento:

- Después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

IF-2018-52617414-APN-DECBR#ANMAT

FARM. HUETT

CS. DIRECTOR

APODEIN.

MAT. NAC. N°

Página 5 de 7

13.100

Página 5 de 7



- Si el líquido cambia de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (ver sección 6 "Aspecto de Stelara y contenido del envase").
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.
- Si el precinto está roto.

Stelara es para un único uso. Debe tirar la solución para perfusión diluida sobrante del producto sin usar que quede en el frasco o la jeringa de conformidad con las normativas locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Stelara

- El principio activo es ustekinumab. Cada frasco contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml.
- Los demás componentes son sal disódica dihidrato de EDTA, L-histidina, monohidrato de L-histidina, L-metionina, polisorbato 80, sacarosa y agua para preparaciones inyectable.

Aspecto de Stelara y contenido del envase

Stelara es un solución para infusión intravenosa transparente, entre incolora y de color amarillo claro. Se presenta en un envase que contiene 1 frasco de 30 ml de vidrio unidosis. Cada frasco contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml de concentrado para solución para perfusión.

La siguiente información va dirigida exclusivamente a los profesionales sanitarios:

Instrucciones para la dilución:

STELARA solución para infusión intravenosa debe ser diluido, preparado y perfundido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Calcular la dosis y el número de frascos de STELARA necesarios en función del peso del paciente (ver sección 3, Tabla 1). Cada frasco de 26 ml de STELARA contiene 130 mg de ustekinumab.
2. Extraer y luego desechar un volumen de la solución de cloruro sódico al 0,9% p/v de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de STELARA que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada frasco de STELARA necesario: para 2 frascos, desechar 52 ml; para 3 frascos, desechar 78 ml; para 4 frascos, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de STELARA de cada frasco necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de la perfusión. No utilizar si se detectan partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
5. Perfundir la solución diluida a lo largo de un periodo mínimo de una hora. Una vez diluida, la solución para perfusión se puede conservar hasta cuatro horas antes de la perfusión.
6. Utilizar únicamente un sistema de infusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
7. Cada frasco es de un solo uso y el medicamento que no se utilice se debe desechar de conformidad con las normativas locales.

Conservación

Si fuera necesario, la solución para perfusión se puede conservar durante un máximo de 4 horas a temperatura ambiente. No congelar.

IF 2018-52617414-APN-DECBR#ANMAT

FARM. BUENOS AIRES

CO-DIRECTORAT

APODERADA

MAT. N.º 15.138

Página 6 de 7

Página 6 de 7



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

Centro de atención al cliente:

Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

Por teléfono: 0800-122-0238

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, (C1428DJG) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Georgina Rodriguez, Farmacéutica-Bioquímica

Fabricado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza

Fecha de última revisión:

FARM. HUENING TSANG
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA
MAT. N° 2018-52617414-APN-DECBR#ANMAT
MAT. N° 2018-52617414-APN-DECBR#ANMAT

Página 7 de 7

Página 7 de 7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-52617414-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 18 de Octubre de 2018

Referencia: Info Paciente STELARA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.10.18 16:03:32 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.10.18 16:03:33 -03'00'

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE
ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº 58926

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: STELARA I.V.

Nombre Genérico (IFA/s): USTEKINUMAB

Concentración: 130 mg/26 ml por vial (5 mg/ml)

Forma farmacéutica: Solución para infusión intravenosa

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
USTEKINUMAB	5.0	mg/ml
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Sucrosa	85	mg/ml
L-Histidina	0.8	mg/ml
L-Histidina clorhidrato monohidrato	1.1	mg/ml
Polisorbato 80	0.4	mg/ml
L-Metionina	0.4	mg/ml
EDTA sal disódica dihidratada	0.02	mg/ml
Agua para inyectables	c.s	ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biológico

Envase Primario: Vial de vidrio de borosilicato tipo I, cerrado con un tapón recubierto de fluoropolímero y un sello de aluminio con una tapa flip-off.

Envase Secundario: Estuche cartulina.

Presentaciones: 1 Vial de dosis única de 130 mg/26 ml.

Período de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Conservar en un refrigerador entre 2°C a 8°C, almacenar los viales de STELARA I.V. en posición vertical, no congelar, no agitar y proteger de la luz.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 969, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: intravenosa

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- JANSSEN BIOLOGICS B.V., Einsteinweg 101, Leiden, Holanda. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- JANSSEN BIOLOGICS, Barnahely, Ringaskidd Co. Cork, Irlanda. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo.
- CILAG AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza. Fabricación del producto terminado.
- JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Ruta 8, Km 63.5, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Empaque secundario alternativo.

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 969, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

- JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Ruta 8, Km 63.5, Pilar, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad de producto terminado.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-551-16-3

DISPOSICIÓN Nº **2197**

12 MAR 2019
Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

0

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé