



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3 2 7 5**

BUENOS AIRES, 06 MAY 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004436-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

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

5!
AS
PL



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **3 2 7 5**

Que a fojas 139 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada STELARA / USTEKINUMAB, aprobada por Certificado N° 55.459 y Disposición N° 1441/10, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 26 a 81.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1441/10 los prospectos autorizados por las fojas 26 a 44 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.459 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

5



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 3 2 7 5

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004436-11-7

DISPOSICION N°

js

3 2 7 5

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**3.275**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.459 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: STELARA / USTEKINUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 90mg/ml.-

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

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 7576/10.- | Prospectos de fs. 26 a 81, corresponde desglosar de fs. 26 a 44.- |

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

Handwritten signature



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

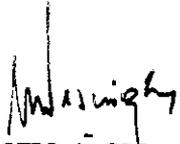
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.459 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....**06 MAY 2011**.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-004436-11-7

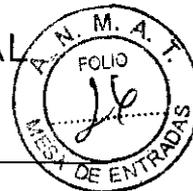
DISPOSICIÓN N°

js

3 2 7 5


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





PROYECTO DE PROSPECTO

STELARA™

3275

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 TERAPEUTICA

Agente inmunomodulador selectivo.

INDICACIONES

STELARA (Ustekinumab) se indica para pacientes adultos para el tratamiento de psoriasis en placa crónica moderada a severa que son candidatos para la fototerapia o terapia sistémica.

DESCRIPCIÓN

STELARA (Ustekinumab) es un anticuerpo monoclonal completamente humano de IgG1k con un peso molecular aproximado de 148.600 daltons. STELARA (Ustekinumab) se produce por una variedad de células recombinantes cultivada por perfusión continua y se purifica por una serie de pasos que incluye medidas para dejar inactivo y eliminar los virus.

STELARA (Ustekinumab) se presenta como una solución estéril de Ustekinumab para la administración subcutánea en un vial de vidrio de dosis única. El vial se tapa con un tapón recubierto. STELARA no contiene conservantes. STELARA contiene 90 mg de ustekinumab por ml ó 45 mg de ustekinumab por 0,5 ml.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

STELARA (Ustekinumab) es un anticuerpo monoclonal completamente humano de IgG1K, un agente de primera clase que se une con alta afinidad y especificidad a la subunidad de la proteína p40 de interleucina IL-12 e IL-23 de las citokinas humanas. STELARA inhibe la bioactividad de la IL-12 y IL-23 humanos evitando que estas citokinas se unan a su proteína del receptor de IL-12Rβ1 expresada en la superficie de células inmunes. STELARA no se puede unir a IL-12 o IL-23 que estén unidas previamente a los receptores de la superficie de la célula IL-12Rβ1. En consecuencia, no es probable que STELARA contribuya a la citotoxicidad mediada por complemento o por anticuerpos de la célula con receptor.

IL-12 e IL-23 son citokinas heterodiméricas secretadas por las células que presentan antígenos activados, tales como macrófagos y células dendríticas. IL-12 e IL-23 participan en la función inmune contribuyendo a la activación de la célula de NK (natural killer) y a la diferenciación y activación de la célula T de CD4+. Sin embargo, la regulación anormal de IL-12 y IL-23 se ha asociado a enfermedades mediadas inmunes, tales como psoriasis. STELARA (Ustekinumab) evita las contribuciones IL-12 e IL-23 a la activación de la célula inmune, tal como la señalización intracelular y la secreción de citokina. En consecuencia, se cree que STELARA interrumpe la señalización y las cascadas de citokina que son centrales a la patología de la psoriasis.

Farmacodinamia

El tratamiento con ustekinumab produjo la mejora significativa en las medidas histológicas de la psoriasis incluyendo la proliferación epidérmica de la hiperplasia y de la célula. Estos resultados son consistentes con la eficacia clínica observada. STELARA (Ustekinumab) no tuvo efecto aparente en los porcentajes de las poblaciones de células inmunes circulantes incluyendo memoria y subconjuntos de células T sin tratamiento o niveles de citokina circulantes.

ms

Handwritten signature and stamp.

El tratamiento con Ustekinumab produjo a una disminución de la expresión del gen de los blancos moleculares IL-12 e IL-23 según se muestra por los análisis del mRNA obtenidos de biopsias de lesiones de pacientes psoriáticos en la admisión y hasta dos semanas posteriores al tratamiento. Además, ustekinumab redujo la expresión del gen de las citocinas inflamatorias tales como MCP-1, TNF-alfa, IP-10 e IL-8 en biopsias de piel lesionada. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico significativo observado con el tratamiento de ustekinumab.

La respuesta clínica (mejora en PASI: Índice de Severidad y Área de Psoriasis) parece estar relacionada con los niveles séricos de ustekinumab. Los pacientes con psoriasis con respuestas clínicas más altas según se midió por la respuesta de PASI tuvieron concentraciones séricas medianas más altas de ustekinumab que los pacientes con respuestas clínicas más bajas.

En general, la proporción de pacientes con psoriasis que alcanzó respuesta de PASI 75 aumentó con el aumento de los niveles séricos de ustekinumab. La proporción de los pacientes que alcanzaron respuesta de PASI 75 en la Semana 28 aumentó con el aumento de niveles mínimos séricos de ustekinumab en la Semana 28.

Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos medianos de Ustekinumab luego de una administración subcutánea única en pacientes adultos con psoriasis se muestran en la Tabla 1. Los parámetros farmacocinéticos de ustekinumab (CL/F, Vz/F, y T1/2) fueron generalmente comparables entre las dosis subcutáneas de 45 mg y 90 mg.

Tabla 1. Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos de Ustekinumab luego de una Administración Única Subcutánea de 45 o 90 mg en Pacientes Adultos con Psoriasis

| Dosis | 45 mg | | | 90 mg | | |
|--------------------------------|-------|---------------------|-----------------------|-------|--------------------|---------------------|
| | N | Mediana (Rango) | Media (\pm DE) | N | Mediana (Rango) | Media (\pm DE) |
| Parámetro PK | | | | | | |
| C _{máx} (μ g/mL) | 22 | 2,4 (1,0, 5,4) | 2,7 (\pm 1,2) | 24 | 5,3 (1,2, 12,3) | 6,1 (\pm 3,6) |
| t _{max} (día) | 22 | 13,5 (1,9, 58,2) | 15,3 (\pm 13,5) | 24 | 7,0 (2,9, 27,1) | 9,9 (\pm 7,4) |
| AUC | 18 | 84,9 | 196,7 | 21 | 226,9 | 274,9 |

Handwritten initials

Handwritten signature and stamp



| | | | | | | |
|----------------------------------------------|----|---------------------------|-------------------------|----|---------------------------|-------------------------|
| ($\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{mL}$) | | (31,2, 1261,9) | ($\pm 298,2$) | | (57,1, 755,5) | ($\pm 206,5$) |
| $t_{1/2}$ (día) | 18 | 19,8 (5,0, 353,6) | 45,6 ($\pm 80,2$) | 21 | 21,2 (13,6, 85,8) | 26,7 ($\pm 19,3$) |
| CL/F ($\text{mL}/\text{día}/\text{kg}$) | 18 | 5,3 (0,2, 12,9) | 5,8 ($\pm 3,5$) | 21 | 4,5 (1,5, 14,9) | 5,7 ($\pm 3,6$) |
| Vz/F (mUkg) | 18 | 154,2 (32,6, 280,5) | 160,5 ($\pm 64,5$) | 21 | 160,5 (37,3, 354,1) | 178,7 ($\pm 85,2$) |

3275

Absorción: El tiempo promedio para alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8,5 días después de una administración subcutánea de 90 mg única en sujetos sanos ($n = 30$). Los valores promedio de t_{max} de ustekinumab luego de una administración subcutánea única de 45 mg o 90 mg en pacientes con psoriasis fueron comparables a los observados en sujetos sanos.

La biodisponibilidad absoluta (F) de ustekinumab luego de una administración subcutánea única se calculó en 57,2% en pacientes con psoriasis ($n = 17$).

Distribución: El volumen de distribución aparente mediano durante la fase terminal (Vz/F) luego de una administración subcutánea única a los pacientes con psoriasis se extendió a partir del 76 a 161 ml/kg ($n = 4$ a 21).

Metabolismo: Se desconoce el trayecto metabólico exacto para ustekinumab.

Excreción: El *clearance* promedio (CL/F) aparente luego de una administración subcutánea única a los pacientes con psoriasis se extendió de 2,7 a 5,3 ml/día/kg. La semi-vida promedio ($T_{1/2}$) de ustekinumab fue de aproximadamente 3 semanas en pacientes con psoriasis, extendiéndose de 15 a 32 días a través de todos los estudios de psoriasis ($n = 4$ a 21).

Linealidad de la dosis: La exposición sistémica de ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera lineal luego de una administración subcutánea única en las dosis que se extendieron de aproximadamente 24 mg a 240 mg en pacientes con psoriasis.

Dosis única vs. dosis múltiples: Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab fueron generalmente predecibles después de administraciones subcutáneas únicas o múltiples de la dosis en base a un modelo de un compartimiento. Las concentraciones séricas estables de ustekinumab se alcanzaron hacia la Semana 28 después de dosis subcutáneas iniciales en las semanas 0 y 4 seguidas de dosis cada 12

semanas. La concentración mínima estable promedio se extendió de 0,21 µg/mL a 0,47 µg/mL (45 mg; n = 242 a 390) y de 0,47 µg/mL a 0,49 µg/mL (90 mg; n = 236 a 386). No hubo acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo cuando se administró subcutáneamente cada 12 semanas.

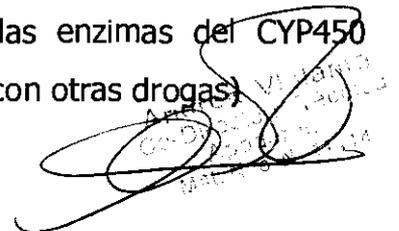
Impacto del Peso en la Farmacocinética: Las concentraciones séricas de ustekinumab fueron afectadas por el peso del paciente. Cuando se suministró la misma dosis, los pacientes de un peso más alto (> 100 kg) tuvieron concentraciones séricas medianas más bajas de ustekinumab comparadas con la de los pacientes de un peso más bajo (< 100 kg). Sin embargo, a través de las dosis, las concentraciones séricas mínimas medianas de ustekinumab en pacientes con un peso más alto (> 100 kg) en los grupos de 90 mg fueron comparables a las de los pacientes con un peso más bajo (< 100 kg) en el grupo tratado con 45 mg.

De los factores demográficos (por ejemplo, género, raza, edad, tamaño del cuerpo), las características físicas o bioquímicas de los pacientes en la admisión, o la historia médica o de medicaciones, o medicaciones concomitantes evaluadas en un análisis de farmacocinética de la población, se encontró que solamente el peso corporal, la comorbilidad de la diabetes, y una inmunorespuesta positiva al ustekinumab fueron covariables importantes que afectaron la exposición sistémica a ustekinumab en pacientes con psoriasis moderada a severa. Sin embargo, la relevancia clínica de los efectos de estas covariables importantes necesita ser evaluada concurrentemente con los datos de eficacia y seguridad clínicos.

Se exploró el efecto de las medicaciones concomitantes usadas más frecuentemente en pacientes con psoriasis (incluyendo paracetamol/ acetaminofeno, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, naproxeno, levotiroxina, hidroclorotiazida y vacuna contra la gripe) en la farmacocinética de ustekinumab y ninguna de las medicaciones concomitantes tuvo un impacto significativo. La farmacocinética de ustekinumab no fue impactada por el uso previo de metotrexato, ciclosporina u otra terapéutica biológica para el tratamiento de psoriasis.

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluadas en estudios in vitro usando hepatocitos humanos que mostraron que los niveles de 10ng/mL de IL-12 y/o IL-23 no alteran las actividades de las enzimas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4) (Consulte Interacciones con otras drogas)

mt



ORIGINAL
3275



Poblaciones y condiciones especiales

Pacientes Pediátricos (< 18 años de edad): No se han realizado estudios específicos de STELARA (ustekinumab) en pacientes pediátricos.

Pacientes Geriátricos (> 65 años de edad): No se han efectuado estudios específicos en pacientes ancianos.

Género, raza y polimorfismo genético: El *clearance* aparente de ustekinumab no fue afectado por el sexo, la edad, o la raza.

Insuficiencia hepática: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con función hepática deteriorada.

Insuficiencia renal: No hay datos farmacocinéticos disponibles en pacientes con la insuficiencia renal.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

STELARA (Ustekinumab) se administra por inyección subcutánea.

Consideraciones de Dosificación

STELARA (Ustekinumab) es para usar bajo la guía y supervisión de un médico. Un paciente puede auto-inyectarse STELARA (Ustekinumab) si un médico determina que es apropiado después del entrenamiento adecuado en la técnica de inyecciones subcutáneas.

Antes de la administración subcutánea, examine visualmente la solución en el vial de STELARA (Ustekinumab) para saber si hay partículas extrañas y decoloración. El producto es incoloro a amarillo claro y puede contener algunas partículas translúcidas o blancas pequeñas de proteína. Este aspecto no es inusual para las soluciones proteicas. El producto no debe ser utilizado si la solución está decolorada o turbia, o si hay presente otra materia particulada. STELARA (Ustekinumab) no contiene conservantes; por lo tanto, el producto no usado restante en el vial y la jeringa no debe ser utilizado.

Los pacientes deben recibir instrucciones para inyectar la cantidad completa de STELARA (ustekinumab).

Dosis recomendada y ajuste de la dosificación

La dosis recomendada de STELARA (Ustekinumab) es de 45 mg administrada en las semanas 0 y 4, luego cada 12 semanas de allí en adelante. Alternativamente, se puede utilizar 90 mg en pacientes con un peso corporal mayor que 100 kg.

En los pacientes que pesan >100 kg, se demostró que 45 mg y 90 mg es eficaz. Sin embargo, 90 mg fue eficaz en un porcentaje más alto de estos pacientes que la dosis de 45 mg.

Para los pacientes que responden de manera inadecuada a la dosificación cada 12 semanas, se puede considerar tratar con una frecuencia de cada 8 semanas.

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en los pacientes que no han demostrado respuesta hasta las 12 semanas de tratamiento.

Retratamiento

El retratamiento con un régimen de dosificación de Semanas 0 y 4 seguido de una dosificación de 12 semanas después de que la interrupción de la terapia se haya demostrado segura y eficaz (consulte ENSAYOS CLÍNICOS, Resultados del Estudio, *Eficacia del retratamiento*).

Instrucciones para el paciente para la inyección subcutánea (debajo de la piel) de STELARA

Al principio de la terapia, STELARA puede ser inyectada por el médico. Sin embargo, el médico puede decidir que es correcto que el paciente aprenda cómo inyectarse STELARA debajo de la piel (subcutánea).

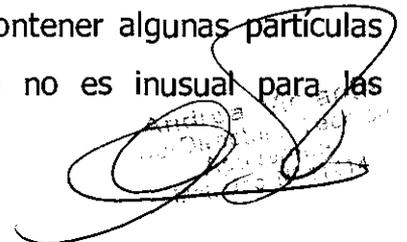
STELARA no debe ser mezclado con otros líquidos inyectables.

No agite los viales de STELARA. Si se agita vigorosa y prolongadamente, se puede dañar el producto. Si el producto se ha agitado vigorosamente, no lo utilice.

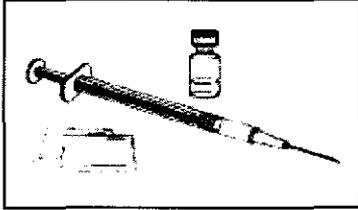
1. Controle los viales y arme los materiales:

Si su dosis es 45 mg usted recibirá un vial de 45 mg. Si su dosis es 90 mg usted recibirá dos viales de 45 mg ó un vial de 90 mg.

STELARA es un producto incoloro a amarillo claro y puede contener algunas partículas translúcidas o blancas pequeñas de proteína. Este aspecto no es inusual para las soluciones que contienen proteínas.

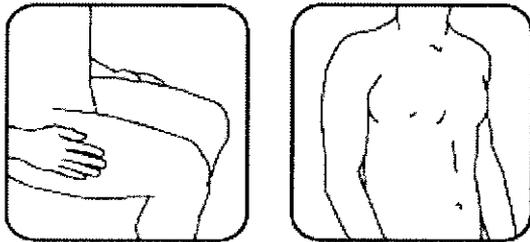


- Retire un vial de la heladera. Si recibe dos viales de 45 mg para una dosis de 90 mg necesitará darse dos inyecciones una inmediatamente después de la otra.
- Verifique el o los viales, para asegurarse de que sea la dosis correcta, no se haya pasado la fecha de vencimiento, no esté dañado y el líquido no esté turbio ni congelado.



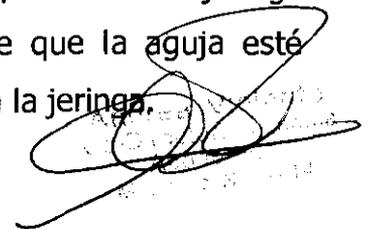
2. Eligir y preparar el sitio de la inyección:

- Elija un sitio para la inyección. Los buenos sitios son la parte superior del muslo y alrededor de la panza (abdomen) pero a alrededor de 2 pulgadas alejadas del ombligo. Evite, si es posible, la piel comprometida con psoriasis. Si un tercero le suministra la inyección, pueden utilizar los brazos o la parte superior de las nalgas también.
- Preparación del sitio de la inyección. Lávese profundamente las manos con jabón y agua caliente. Limpie el sitio de la inyección con un hisopo con alcohol. NO toque esta área otra vez antes de dar la inyección.

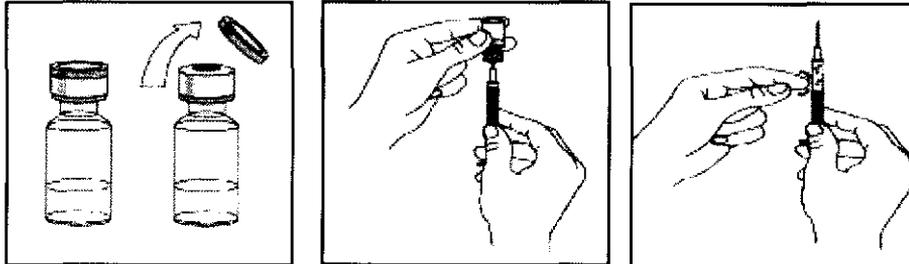


3. Preparación de la dosis:

- Retire la tapa de la parte superior del vial pero no quite el tapón. Limpie el tapón con un hisopo antiséptico.
- Retire la cubierta de la aguja. No toque la aguja ni permita que la aguja toque otra cosa.
- Ponga el vial en una superficie plana y empuje la aguja de la jeringa a través del tapón de goma.
- Dé vuelta el vial y la jeringa al revés. Tire el émbolo de la jeringa para llenar la jeringa con la cantidad de líquido prescrita por su médico. Es importante que la aguja esté siempre en el líquido para prevenir que se formen burbujas de aire en la jeringa.

A handwritten signature in the bottom left corner.A large, stylized handwritten signature in the bottom right corner.

- Retire la aguja del vial. Sostenga la jeringa con la aguja hacia arriba hasta ver si tiene alguna burbuja de aire en su interior. Si hay burbujas de aire golpee suavemente el lateral hasta que las burbujas de aire se vayan a la tapa de la jeringa y presione el émbolo hasta que se ha quitado todo el aire (pero no líquido). No ponga la jeringa hacia abajo ni permita que la aguja toque otra cosa.



4. Inyectar la dosis:

- Pellizque suavemente la piel limpia entre su pulgar y dedo de índice. No apriete.
- Empuje la aguja de la jeringa en la piel pellizcada.
- Empuje el émbolo con su pulgar hasta inyectar todo el líquido. Empújelo lenta y uniformemente, manteniendo el pliegue de la piel pellizcado.
- Cuando se empuja el émbolo hasta el final, saque la aguja y suelte la piel.
- Presione con un hisopo antiséptico sobre el sitio de la inyección por algunos segundos después de la inyección.
- Deseche su jeringa usada en un envase seguro y deseche su vial. Consulte "Desecho de jeringas".

Si la cantidad de su dosis es 90 mg, y usted recibe dos viales de 45 mg, puede necesitar suministrarse una segunda inyección inmediatamente después de la primera. Utilice una aguja y una jeringa nuevas. Elija un sitio diferente para la segunda inyección.



Desecho de jeringas

Las jeringas usadas se deben colocar en un recipiente resistente a perforaciones, como un envase para objetos afilados. Deseche el envase para objetos afilados según las

MA



instrucciones de su médico. Los viales vacíos, los paños antisépticos, y otros suministros se pueden desechar en su basura regular.

Instrucciones de Manipulación Especiales

Luego de la administración de STELARA (ustekinumab), la jeringa se debe descartar en un recipiente resistente a perforaciones para jeringas y agujas. Los pacientes o cuidadores deben recibir instrucciones en cuanto a la técnica así como también al descarte apropiado de la jeringa y de la aguja, y no reutilizar estos artículos.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a STELARA o a cualquiera de sus componentes.
- Pacientes con infecciones severas tales como sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas (consulte PRECAUCIONES, Infecciones).

PRECAUCIONES

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Perspectiva general

Los estudios específicos de interacción medicamentosa no se han realizado con STELARA (Ustekinumab).

En análisis farmacocinéticos de la población, se exploró el efecto de las medicaciones concomitantes usadas más frecuentemente en pacientes con psoriasis (incluyendo paracetamol/ acetaminofeno, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, naproxeno, levotiroxina, hidroclorotiazida y vacuna contra la gripe) en la farmacocinética de Ustekinumab y ninguna de las medicaciones concomitantes tuvo un impacto significativo. La farmacocinética de Ustekinumab no fue impactada por el uso previo de metotrexato, ciclosporina u otra terapéutica biológica para el tratamiento de psoriasis.

Interacciones de la droga con otras drogas

No se han realizado estudios de interacción de STELARA con otras drogas en seres humanos.

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas del CYP450 fueron evaluadas en estudios in vitro usando hepatocitos humanos que mostraron que los niveles de

MA



10ng/mL de IL-12 y/o IL-23 no alteran las actividades de las enzimas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, or 3A4). Estos resultados no sugieren la necesidad de ajustes de dosis en pacientes que reciben CYP450 substratos concomitantes.

Vacunas vivas

Las vacunas vivas no deben ser suministradas simultáneamente con STELARA (ustekinumab).

Inmunosupresores

La seguridad y eficacia de STELARA (ustekinumab) en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia no se han evaluado.

Interacciones de la droga con alimentos

Las interacciones con alimentos no se han establecido.

Interacciones de la droga con hierbas

Las interacciones con productos herbarios no se han establecido.

Interacciones de la droga con pruebas de laboratorios

Las interacciones con pruebas de laboratorio no se han establecido.

Interacciones de la droga con el estilo de vida

La farmacocinética de ustekinumab no fue impactada por el uso de tabaco o de alcohol.

Carcinogénesis y mutagénesis

STELARA (ustekinumab) es un inmunomodulador selectivo. Los agentes inmunomoduladores tienen el potencial de aumentar el riesgo de una malignidad. Algunos pacientes que recibieron ustekinumab en estudios clínicos desarrollaron malignidades (consulte REACCIONES ADVERSAS). En porciones con control y sin control de estudios clínicos de psoriasis, la incidencia de malignidades, que excluyeron cánceres de la piel no melanoma fue de 0,36 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (8 pacientes en 2249 paciente-años de seguimiento) e incluyeron cánceres de mama, colon, cabeza y cuello, riñón, próstata y tiroides. El índice de malignidades informado por los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable al índice esperado en la población en general (proporción de incidencia estandarizada = 0,68 [intervalo de confianza del 95%: 0,29, 1,34]. La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue de 0,80 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (18 pacientes en 2245 paciente-años de seguimiento).

ru



STELARA (ustekinumab) no se ha estudiado en pacientes con historia de malignidades. Se deben tomar precauciones cuando se considera el uso de STELARA en pacientes con una historia de malignidad o cuando se considera el tratamiento continuo en los pacientes que desarrollan una malignidad.

Hepático / Biliar / Páncreas

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Reacciones de Hipersensibilidad

En la experiencia post-comercialización se han reportado reacciones alérgicas graves, incluyendo angioedema y anafilaxia. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica de carácter serio, la administración de STELARA (ustekinumab) se debe discontinuar inmediatamente e instituir la terapia apropiada (Consulte REACCIONES ADVERSAS).

Inmune

Inmunización

Se recomienda no aplicar vacunas virales o bacterianas vivas concurrentemente con STELARA (Ustekinumab). Los pacientes que reciben STELARA pueden recibir vacunas concurrentes inactiva o no vivas (Consulte INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Inmunosupresión

La seguridad y eficacia de STELARA (Ustekinumab) en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia no se han evaluado. Se debe tener precaución cuando se considera el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA.

Infecciones

STELARA (Ustekinumab) es un inmunomodulador selectivo y puede tener el potencial de aumentar el riesgo de infecciones y reactivar infecciones latentes.

En estudios clínicos, las infecciones bacterianas, fungicidas, y virales serias se han observado infrecuentemente en pacientes que recibían ustekinumab. STELARA (ustekinumab) no se debe administrar a pacientes con una infección existente,

M



clínicamente importante y activa. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de STELARA en pacientes con una infección crónica o una historia de infección recurrente.

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA (Ustekinumab), los pacientes se deben evaluar para determinar si tienen la infección de la tuberculosis. STELARA no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa. El tratamiento de la infección latente de la tuberculosis se debe iniciar antes de administrar STELARA. La terapia anti-tuberculosis también se debe considerar antes de la iniciación de STELARA en pacientes con una historia pasada de tuberculosis latente o activa en la cual un curso de tratamiento adecuado no puede ser confirmado. En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados concurrentemente con isoniazida no desarrollaron tuberculosis. Los pacientes que reciben STELARA deben ser controlados cuidadosamente para determinar si hay signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe instruir a los pacientes que busquen consejo médico si ocurren signos o síntomas que sugieran una infección. Si un paciente desarrolla una infección seria, debe ser monitoreado cuidadosamente y STELARA (Ustekinumab) no se debe administrar hasta que no se resuelva la infección (Consulte REACCIONES ADVERSAS).

Renal

No se han realizado estudios específicos en pacientes con insuficiencia renal.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas: No hay evidencia de estudios en animales de teratogenicidad, defectos de nacimiento o retraso en el desarrollo en los niveles de dosis hasta aproximadamente 45 veces mayor que la dosis más alta equivalente prevista para ser administrada a los pacientes con psoriasis (Consulte TOXICOLOGÍA, Toxicología reproductiva). Sin embargo, los estudios reproductivos y de desarrollo en animales no siempre pronostican la respuesta humana.

No se sabe si STELARA (Ustekinumab) puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. Mientras que se sabe que los anticuerpos humanos de IgG, como ustekinumab, cruzan la placenta, no se ha realizado ningún estudio adecuado y con control para evaluar si ustekinumab puede cruzar

MA

la placenta humana en mujeres embarazadas. En estudios de toxicidad de desarrollo en monos, se detectó ustekinumab en el suero fetal luego de la dosificación repetida de monos embarazados durante el período del organogenesis. Aunque ustekinumab cruzó la placenta del mono no hubo evidencia del teratogenicidad en estos estudios. STELARA se debe suministrar a las mujeres embarazadas sólo si el beneficio excede claramente el riesgo.

Madres lactantes: Ustekinumab se excreta en la leche de los monos hembra lactantes a los que se les administró Ustekinumab. No se sabe si ustekinumab se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a que muchas drogas e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, y debido al potencial para las reacciones adversas en lactantes por ustekinumab, se debe tomar la decisión de continuar o discontinuar la droga.

Pacientes Pediátricos (< 18 años de edad): No se han realizado estudios específicos de STELARA (ustekinumab) en pacientes pediátricos.

Pacientes Geriátricos (> 65 años de edad): No se observó ninguna diferencia importante relacionada con la edad en el *clearance* o el volumen de distribución en estudios clínicos. Si bien la experiencia en ancianos es limitada, no se observaron diferencias generales en eficacia o seguridad en pacientes de 65 de edad y mayores [N=131] que recibieron Ustekinumab comparados con pacientes más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Perspectiva General de las Reacciones Adversas de la Droga

Las siguientes reacciones adversas serias fueron informadas:

- * Infecciones serias
- * Malignidades

Las reacciones adversas mas comunes (> 10%) de las porciones con control y sin control de los estudios clínicos de psoriasis con STELARA (Ustekinumab) fueron nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior. La mayoría se consideró leve y no necesitaron la discontinuación de la droga.

Reacciones Adversas de la Droga en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy específicas los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos pueden no reflejar los índices

Andrés V. V. V.
Coordinador Técnico
ANEP

observados en la práctica y no se deben comparar con los índices en los ensayos clínicos de otra droga. La información de la reacción adversa de la droga en ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con la droga y para índices aproximados.

Los datos de seguridad descritos más abajo reflejan la exposición a STELARA (ustekinumab) en 3 estudios con control de placebo de 2266 pacientes, incluyendo 1970 expuestos por lo menos 6 meses, 1285 expuestos por lo menos 1 año y 373 por lo menos 18 meses.

La tabla 2 resume las reacciones adversas de la droga que ocurrieron en un índice de por lo menos 1% y en un índice más alto durante un período preferido en el grupo tratado con STELARA (Ustekinumab) durante el período con control de placebo de los estudios Fase 3 (PHOENIX 1 y PHOENIX 2).

Tabla 2. Reacciones adversas de la droga informadas por > 1% de los pacientes hasta la semana 12 en PHOENIX I y II

| | STELARA (ustekinumab) | | |
|--------------------------------------------|-----------------------|------------|------------|
| | Placebo | 45 mg | 90 mg |
| Pacientes tratados | 665 | 664 | 666 |
| Nasofaringitis | 51 (7,7%) | 56 (8,4%) | 49 (7,4%) |
| Infección del tracto respiratorio superior | 30 (4,5%) | 36 (5,4%) | 28 (4,2%) |
| Dolor de Cabeza | 23 (3,5%) | 33 (5,0%) | 32 (4,8%) |
| Fatiga | 14 (2,1%) | 18 (2,7%) | 17 (2,6%) |
| Diarrea | 12 (1,8%) | 13 (2,0%) | 13 (2,0%) |
| Dolor de espalda | 8 (1,2%) | 9 (1,4%) | 14 (2,1%) |
| Mareos | 8 (1,2%) | 8 (1,2%) | 14 (2,1%) |
| Dolor faringolaríngeo | 7 (1,1%) | 9 (1,4%) | 12 (1,8%) |
| Prurito | 9 (1,4%) | 10 (1,5%) | 9 (1,4%) |
| Eritema en el sitio de la inyección | 3 (0,5%) | 6 (0,9%) | 13 (2,0%) |
| Mialgia | 4 (0,6%) | 7 (1,1%) | 8 (1,2%) |
| Depresión | 3 (0,5%) | 8 (1,2%) | 4 (0,6%) |

Infecciones:

En estudios con control de placebo en pacientes con psoriasis, los índices de infección o infección seria fueron similares entre los pacientes tratados con Ustekinumab y los

tratados con placebo. En el período de control de placebo de los estudios clínicos de los pacientes con psoriasis, el índice de infección fue de 1,39 por paciente-año de seguimiento en pacientes tratados con Ustekinumab, y de 1,21 por paciente-año de seguimiento en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias ocurrieron en 0,01 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (5 infecciones serias en 407 paciente-años de seguimiento) y 0,02 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con placebo (3 infecciones serias en 177 paciente-años de seguimiento) (consulte PRECAUCIONES).

En las porciones con control y sin control de estudios clínicos de psoriasis con control de placebo, el índice de la infección fue de 1,24 por paciente-año de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab. La incidencia de infecciones serias fue de 0,01 por paciente-año de seguimiento en los pacientes tratados con Ustekinumab (24 infecciones serias en 2251 paciente-años de seguimiento) y incluyeron celulitis, diverticulitis, osteomielitis, infecciones virales, gastroenteritis, pulmonía, e infecciones del tracto urinario.

Malignidades

En el período con control de placebo de los estudios clínicos de psoriasis, la incidencia del cáncer de piel no melanoma fue de 0,74 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (3 pacientes en 406 paciente-años de seguimiento) comparados con 1,13 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con placebo (2 pacientes en 176 pacientes-años de seguimiento) durante los períodos con control de placebo. En un ensayo clínico Fase 3 (ACCEPT) que comparó Ustekinumab y etanercept para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa, 209 pacientes recibieron 45 mg de Ustekinumab, 347 pacientes recibieron 90 mg de Ustekinumab, y 347 pacientes recibieron etanercept. A través de la semana 12, tres (0,5%) sujetos en los grupos de ustekinumab tuvieron un cáncer de piel no melanoma detectado en las áreas con psoriasis que se limpiaron con el tratamiento. No se observó ningún cáncer de piel en el grupo tratado con etanercept pero debido al corto período de tratamiento, las malignidades preexistentes posibles y las diferencias en la eficacia (consulte la sección ENSAYOS CLÍNICOS), no se ha establecido la relevancia clínica.



La incidencia de malignidades excepto cáncer de piel no melanoma fue de 0,25 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con Ustekinumab (1 paciente en 406 pacientes-años de seguimiento) comparados con 0,57 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con placebo (1 paciente en 177 pacientes-años de seguimiento) durante los períodos con control de placebo. En el ensayo ACCEPT, a través de la semana 12, un sujeto (0,2%) con una historia familiar de cáncer de mama fue diagnosticado con cáncer de mama sin malignidades en el grupo tratado con etanercept. En las porciones con control y sin control de los ensayos clínicos de psoriasis con control de placebo, la incidencia de malignidades excluyendo cáncer de piel no melanoma fue de 0,36 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (8 pacientes en 2249 pacientes-años de seguimiento) y incluyeron mama, colon, cabeza y cuello, riñón, próstata, y cánceres de tiroides. El índice de malignidades informado por los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable al índice esperado en la población en general (proporción de incidencia estandarizada = 0,68 [intervalo de confianza del 95%: 0.29, 1.34]. La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue de 0,80 por 100 pacientes-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (18 pacientes en 2245 paciente-años de seguimiento).

Reacciones de Hipersensibilidad:

En estudios clínicos de ustekinumab, erupción y urticaria se han observado en el < 2% de pacientes.

Inmunogenicidad:

Aproximadamente 5% de los pacientes tratados con Ustekinumab desarrollaron anticuerpos al Ustekinumab, que generalmente fueron de baja titulación. No se observó ninguna correlación aparente del desarrollo del anticuerpo a las reacciones del sitio de la inyección. Los pacientes con valores positivos de los anticuerpos al Ustekinumab exhibieron niveles séricos de ustekinumab medianos que eran consistentemente más bajos que los niveles en los pacientes con valores negativos o imperceptibles de los anticuerpos al ustekinumab y tuvieron una tendencia a tener eficacia más baja, sin embargo, la positividad del anticuerpo no imposibilita una respuesta clínica.



Reacciones adversas de la droga menos comunes en ensayo clínicos (<1%)

Las siguientes reacciones adversas de la droga ocurrieron en índices menores al 1% durante los ensayos clínicos de psoriasis: **3 2 7 5**

Infecciones e infestaciones: celulitis

Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración: reacciones en el sitio de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, prurito, induración, hemorragia, contusión e irritación)

Hallazgos hematológicos y de la química clínica anormales

Durante el período con control de placebo de los estudios Fase 2 y Fase 3 (a través de la semana 12), un aumento en los niveles de glucosa sin ayuno en la sangre fue observado, de la siguiente manera: Sujetos con cualquier valor anormal: 49 (6,7%) placebo contra 83 (5,3%) en el grupo combinado de ustekinumab; sujetos con > 1 valor anormal: 9 (1,2%) placebos contra 35 (2,2%) en el grupo combinado de ustekinumab. La significancia clínica de estos cambios en glucosa es desconocida. No se observó dicho aumento en los niveles de glucosa de la sangre en ayuno en los mismos sujetos.

Experiencia post-comercialización

Las reacciones adversas en el siguiente cuadro se clasifican por frecuencia utilizando la siguiente clasificación:

Muy frecuentes: > 1 / 10

Frecuentes: > 1 / 100 y < 1 / 10

Poco frecuentes: > 1 / 1,000 y < 1 / 100

Raras: > 1 / 10,000 y < 1 / 1000

Muy raras: < 1 / 10,000, incluyendo casos aislados.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria)

Raros: reacciones alérgicas graves (incluyendo angioedema)

SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis únicas de hasta 4,5 mg/kg se han administrado intravenosamente en estudios clínicos sin toxicidad de limitación de la dosis. En caso de sobredosificación, se recomienda que el paciente se monitoree para determinar si tiene cualquier signo o síntoma de

AS
re



reacciones o de efectos adversos y se debe instituir 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 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

STELARA (Ustekinumab) se debe refrigerar de 2 a 8°C y proteger de la luz. Mantenga el producto el envase original para proteger de la luz hasta el momento del uso. No congelar. No agitar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 55.459

Director Técnico: Miguel A. Larroca

Fabricado por Cilag AG,
Hochstrasse 201, Schaffhausen, SUIZA

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.

Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión: 01/Dic/2010