República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8340-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 8 de Noviembre de 2021

Referencia: 1-47-2002-743-20-4

VISTO el Expediente Nº 1-47-2002-743-20-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la autorización de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada STELARA IV / Ustekinumab, , autorizada por el Certificado N° 58926.

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

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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 JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A. los nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para el producto STELARA IV/USTEKINUMAB, autorizado por el Certificado N° 58.926 que constan como documentos IF-2021-97122799-APN-DECBR#ANMAT, IF-2021-106288860-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.926, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición..

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y los prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-2002-743-20-4

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.11.08 14:34:47 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.08 14:34:52 -03:00

PROYECTO DE ROTULO
Envase secundario

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

Vía intravenosa

Venta bajo receta archivada

Vial de dosis única de 130 mg/26 ml

Industria suiza

Composición: Cada vial de 26 ml contiene: Ustekinumab 130 mg
Excipientes: sucrosa, L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, polisorbato 80, L-metionina, EDTA sal disódica dihidratada, agua para inyectables.

Información sobre el producto: ver prospecto adjunto.

Diluir antes de usar.

Conservar en heladera entre 2°C a 8°C, almacenar los viales en posición vertical, no congelar, no agitar y proteger de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58.926
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

IF-2021-97122799-APN-DECBR#ANMAT

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-

LOTE:

VENCIMIENTO:

1

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2021-97122799-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Octubre de 2021

Referencia: ROTULO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.12 19:08:33 -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
Date: 2021.10.12 19:08:33 -03:00

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

Via intravenosa
Industria suiza Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada vial de 26 ml contiene: Ustekinumab 130 mg
Excipientes: sucrosa, L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, polisorbato 80, Lmetionina, EDTA sal disódica dihidratada, agua para inyectables.

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.

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.

Colitis ulcerosa
STELARA® I.V. está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa 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 un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos (Ver “Propiedades farmacodinámicas”).

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 a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por 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, la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

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, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa 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. La PCR fue evaluada durante una extensión del estudio y las disminuciones observadas durante el mantenimiento generalmente fueron sostenidas hasta la semana 252.

En pacientes con colitis ulcerosa, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la PCR y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento y extensión del estudio hasta la semana 92.

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 3,5 años 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 anti-neumocócicos 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 Indice 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 habían fallado o eran intolerantes al tratamiento anti-TNFα previo. Aproximadamente el 48 % de los pacientes no había respondido a un tratamiento antiTNFα anterior y el 52 % no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFα 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-TNFα.

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 sí habían respondido al tratamiento anti-TNFα (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 más sostenida en el grupo de dosis escalonadas en comparación con 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-TNFα **
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 prellenada).

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* N=131†	**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:			
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-TNFα 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-TNFα

§ Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFα [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 ≥220 puntos y un incremento ≥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 infusión 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.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 718 pacientes que se incorporaron y fueron tratados en la extensión del estudio, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en esta extensión del estudio con hasta 5 años de tratamiento en pacientes con enfermedad de Crohn.

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 Indice 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 fístulas
En un subgrupo de pacientes con fístulas supurantes en el momento basal (8,8%; n=26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fístulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50% del número de fístulas 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. La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Colitis ulcerosa
Se evaluó la seguridad y la eficacia de ustekinumab en dos estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave (puntuación Mayo de 6 a 12; subpuntuación endoscópica ≥ 2). El programa de desarrollo clínico consistió en un estudio de inducción intravenosa (denominado UNIFI-I) con tratamiento durante un máximo de 16 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (denominado UNIFI-M), representando al menos 52 semanas de tratamiento.

Los resultados de eficacia correspondientes a los estudios UNIFI-I y UNIFI-M se basaron en una revisión central de las endoscopias.

UNIFI-I incluyó 961 pacientes. El principal criterio de valoración del estudio de inducción fue la proporción de sujetos en remisión clínica en la semana 8. Se aleatorizó a los pacientes a recibir una

sola administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (Ver Tabla 1, "Posología y forma de administración"), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores y aminosalicilatos, y el 90% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. Los pacientes incluidos debían haber fallado al tratamiento convencional (corticosteroides o inmunomoduladores) o al menos a un medicamento biológico (un antagonista del TNFα y/o vedolizumab). El 49% de los pacientes había fallado al tratamiento convencional, pero no al biológico (94% de ellos eran biológico-naïve). El 51% de los pacientes habían fallado o eran intolerantes a un medicamento biológico. Aproximadamente el 50% de los pacientes había fallado al menos a un tratamiento anti-TNFα anterior (de los cuales el 48% eran sin respuesta primaria) y el 17% no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNFα y vedolizumab.

En UNIFI-I una proporción significantemente mayor de pacientes se encontraban en remisión clínica en el grupo tratado con ustekinumab comparado con placebo en la semana 8 (Tabla 3). A partir de la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en todas las visitas posteriores, una proporción mayor de pacientes con ustekinumab no presentaron hemorragia rectal o alcanzaron una frecuencia normal de deposiciones comparado con los pacientes con placebo. Se observaron diferencias significativas en la puntuación Mayo parcial y en la remisión sintomática entre ustekinumab y placebo desde la semana 2.

La eficacia fue mayor en el grupo de dosis ajustada por peso (6 mg/kg) comparado con el grupo de dosis de 130 mg en determinados criterios de valoración, por lo que se recomienda la dosis ajustada por peso como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 3: Resumen de los principales resultados de eficacia en UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N=319	**Dosis de ustekinumab recomendada[£] N=322**
Remisión clínica*	5%	16%[a]
En pacientes que fallaron al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	9% (15/158)	19% (29/156) [c]
En pacientes que fallaron al tratamiento biológico [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) [b]
En pacientes que fallaron a TNF y vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) [c]
Respuesta clínica[§]	31%	62%[a]
En pacientes que fallaron al tratamiento convencional, pero no a un biológico	35% (56/158)	67% (104/156) [b]
En pacientes que fallaron al tratamiento biológico [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) [b]
En pacientes que fallaron a TNF y vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) [c]
Curación de la mucosa[†]	14%	27%[a]
En pacientes que fallaron al tratamiento convencional, pero no a un biológico	21% (33/158)	33% (52/156) [c]

En pacientes que fallaron al tratamiento biológico	7% (11/161)	21% (35/166) [b]
Remisión sintomática[‡]	23%	45%[b]
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas[ɟ]	8%	21%b

[£] Dosis de infusión de ustekinumab utilizando el régimen posológica basada en el peso que se especificado en la Tabla 1.
* La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1.
[§] La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo ≥ 30% y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1.
[¥] Un antagonista del TNFα y/o vedolizumab.
[†] La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.
[‡] La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
[ɟ] La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1. [a] p < 0,001
[b] Valor nominal estadísticamente significativo (p < 0,001) [c]
Valor nominal estadísticamente significativo (p < 0,05)

UNIFI-M evaluó a 523 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con una sola administración IV de ustekinumab en el UNIFI-I. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir un tratamiento de mantenimiento subcutáneo 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 "Posologías y forma de administración" del prospecto de STELARA® solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa prellenada).

Las proporciones de pacientes que se encontraban en remisión clínica en la semana 44 fueron significativamente mayores en los dos grupos tratados con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Ver Tabla 4).

Tabla 4: Resumen de las medidas de eficacia fundamentales en UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N=175	**90 mg de ustekinumab cada 8 semanas** N=176	**90 mg de ustekinumab cada 12 semanas** N=172
Remisión clínica**	24%	44%[a]	38%[b]
En pacientes que fallaron al tratamiento convencional, pero no a un biológico	31% (27/87)	48% (41/85) [d]	49% (50/102) [d]
En pacientes que fallaron al tratamiento biológico[¥]	17% (15/88)	40% (36/91) [c]	23% (16/70) [d]
En pacientes que fallaron a TNF y vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) [e]	23% (5/22) [e]
Mantenimiento de la respuesta clínica hasta la semana 44[§]	45%	71%[a]	68%[a]
En pacientes que fallaron al tratamiento convencional, pero no a un biológico	51% (44/87)	78% (66/85) [c]	77% (78/102) [c]

En pacientes que fallaron al tratamiento biológico previo[¥]	39% (34/88)	65% (59/91) [c]	56% (39/70) [d]
En pacientes que fallaron a TNF y vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) [e]	50% (11/22) [e]
Curación de la mucosa[†]	29 %	51 %[a]	44 %[b]
Mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) [c]
44[£]			
Remisión clínica sin corticoides[€]	23%	42%[a]	38%[b]
Remisión duradera[l]	35%	57%[c]	48%[d]
Remisión sintomática[‡]	45%	68%[c]	62%[d]
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas[ǂ]	28%	48%[c]	41%[d]

* Después de la respuesta a ustekinumab IV.

** La remisión clínica se define como una puntuación Mayo ≤ 2 puntos, sin ninguna subpuntuación individual > 1.

[§] La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación Mayo ≥ 30% y ≥ 3 puntos con respecto al valor basal, con una disminución de la subpuntuación de hemorragia rectal ≥ 1 con respecto al valor basal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 o 1. [¥] Un antagonista del TNFα o vedolizumab.

[†] La curación de la mucosa se define como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 o 1.

[£] El mantenimiento de la remisión clínica hasta la semana 44 se define como los pacientes que permanecieron en remisión clínica hasta la semana 44 entre aquellos pacientes que se encontraban en remisión clínica en el momento basal del estudio de mantenimiento.

[€] La remisión clínica sin corticosteroides se define como los pacientes que están en remisión clínica y no están recibiendo corticosteroides en la semana 44.

[l] La remisión duradera se define como la remisión según la puntuación Mayo parcial en ≥ 80% de todas las visitas antes de la semana 44 y remisión según la puntuación Mayo parcial en la última visita (semana 44).

[‡] La remisión sintomática se define como una subpuntuación Mayo de frecuencia de deposiciones de 0 o 1 y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

[ǂ] La remisión sintomática y la curación de la mucosa combinadas se definen como una subpuntuación de frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 y una subpuntuación endoscópica de 0 o 1.

[a] $p < 0,001$ [b] $p < 0,05$

[c] Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,001$)

[d] Valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

[e] Estadísticamente no significativo

El efecto beneficioso de ustekinumab en la respuesta clínica, la curación de la mucosa y la remisión clínica se observó durante la inducción y el mantenimiento tanto en los pacientes que fallaron al tratamiento convencional pero no a un tratamiento biológico, como en los que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNFα, incluidos los pacientes con ausencia de respuesta primaria al tratamiento con antagonistas del TNFα. También se observó un efecto beneficioso durante la inducción en los pacientes que fallaron al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNFα y vedolizumab; sin embargo, el número de pacientes de este subgrupo era demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto beneficioso en este grupo durante el mantenimiento.

Pacientes con respuesta a la inducción con ustekinumab en la semana 16
Los pacientes tratados con ustekinumab que no alcanzaron respuesta en la semana 8 de UNIFI-I recibieron una administración de 90 mg de ustekinumab SC en la semana 8 (36% de los pacientes). De estos pacientes, el 9% de los que fueron inicialmente aleatorizados a la dosis de inducción recomendada alcanzaron la remisión clínica y el 58% lograron una respuesta clínica en la semana 16.

Los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de UNFI-I pero que mostraron respuesta en la semana 16 (157 pacientes) se incorporaron a la parte no aleatorizada de UNIFI-M y siguieron recibiendo dosis de mantenimiento cada 8 semanas; entre estos pacientes, la mayoría (62%) mantuvo la respuesta y el 30% alcanzó la remisión en la semana 44.

Estudio de Extensión
En UNIFI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 588 pacientes que se incorporaron y fueron tratados en la extensión del estudio, la remisión sintomática se mantuvo en general hasta la semana 92 para los pacientes que fallaron al tratamiento convencional (pero no al tratamiento con un biológico) y aquellos que fracasaron al tratamiento con un biológico, incluidos aquellos que habían fallado tanto a anti-TNF como vedolizumab.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con colitis ulcerosa tratados durante 2 años.

Normalización endoscópica
La normalización endoscópica se definió como una subpuntuación endoscópica Mayo de 0 y se observó ya en la semana 8 del estudio UNIFI-I. En la semana 44 del UNIFI-M, se alcanzó en el 24% y el 29% de los pacientes tratados con ustekinumab cada 12 o cada 8 semanas, respectivamente, comparado con el 18% de los pacientes del grupo de placebo.

Curación de la mucosa histológica e histoendoscópica
La curación histológica (definida como infiltración de neutrófilos en < 5% de las criptas, ausencia de destrucción de criptas y ausencia de erosiones, úlceras o tejido de granulación) se evaluó en la semana 8 de UNIFI-I y en la semana 44 de UNIFI-M. En la semana 8, después de una sola dosis de inducción por vía intravenosa, las proporciones de pacientes que lograron la curación histológica fueron significativamente mayores en el grupo de dosis recomendada (36%) comparado con los pacientes en el grupo de placebo (22%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación histológica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (54%) y cada 8 semanas (59%) comparado con placebo (33%).

En la semana 8 de UNIFI-I y en la semana 44 de UNIFI-M se evaluó un criterio de valoración combinado de curación de la mucosa histoendoscópica, definida como sujetos con curación tanto de la mucosa como histológica. Los pacientes que recibieron ustekinumab en la dosis recomendada mostraron mejoras significativas en el criterio de valoración de curación de la mucosa

histoendoscópica en la semana 8 en el grupo de ustekinumab (18%) comparado con el grupo de placebo (9%). En la semana 44, se observó el mantenimiento de este efecto en un número significativamente mayor de pacientes en curación mucosa histoendoscópica en los grupos de ustekinumab cada 12 semanas (39%) y cada 8 semanas (46%) comparado con placebo (24%).

Calidad de vida relacionada con la salud.
La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés), el cuestionario SF-36 y el cuestionario EuroQoL-5D (EQ-5D).

En la semana 8 de UNIFI-I, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras considerablemente mayores y clínicamente relevantes en la puntuación total del IBDQ, en el EQ5D y la EAV del EQ-5D, y en la Puntuación Resumida del Componente Mental SF-36 y la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 cuando se comparó con placebo. Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con ustekinumab en UNIFI-M hasta la semana 44. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud medida por el IBDQ y el SF36 en general se mantuvo durante la extensión hasta la semana 92.

Los pacientes tratados con ustekinumab experimentaron mejoras significativamente mayores de la productividad laboral, evaluada por una mayor reducción del deterioro laboral global y del deterioro de la actividad, evaluado según el cuestionario WPAI-GH, que los pacientes que recibieron placebo.

Hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas relacionadas con la colitis ulcerosa (CU) Hasta la semana 8 de UNIFI-I, las proporciones de sujetos con hospitalizaciones relacionadas con la CU fueron significativamente menores entre los sujetos del grupo tratado con la dosis recomendada de ustekinumab (1,6%, 5/322) comparado con los sujetos del grupo de placebo (4,4%, 14/319) y ningún sujeto se sometió a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la UC entre los sujetos que recibieron ustekinumab en la dosis de inducción recomendada comparado con los sujetos del grupo placebo 0,6% (2/319).

Hasta la semana 44 de UNIFI-M, se observó un número significativamente menor de hospitalizaciones relacionadas con la UC en los sujetos de los grupos de ustekinumab combinados (2,0%, 7/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (5,7%, 10/175). El número de sujetos que se sometieron a intervenciones quirúrgicas relacionadas con la CU fue numéricamente menor en el grupo de ustekinumab (0,6%, 2/348) comparado con los sujetos del grupo de placebo (1,7%, 3/175) hasta la semana 44.

Inmunogenicidad
Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia con un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa. No se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Propiedades farmacocinéticas

Después de la dosis intravenosa de inducción recomendada, la mediana de la concentración sérica máxima de ustekinumab, observada 1 hora después de la infusión, fue de 126,1 μg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn y 127,0 μg/ml en pacientes con colitis ulcerosa.

Distribución
La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) 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 colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis y/o artritis psoriásica, 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 y colitis ulcerosa, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Adicionalmente en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento fue afectado por la proteína C reactiva, estado de falla al antagonista TNF y raza (asiático versus no asiáticos). El impacto de estas covariantes estaba dentro del ± 20% del valor típico o de referencia del parámetro farmacocinético respectivo, en consecuencia el ajuste de la dosis no está garantizado en estas covariantes. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición 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-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ó 3A4; ver sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

STELARA® I.V. solución para infusión intravenosa 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 o colitis ulcerosa. STELARA® I.V. solución para infusión intravenosa se debe utilizar únicamente para la dosis intravenosa de inducción.

Posología

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

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

Peso corporal del paciente	Dosis recomendada[a]	Número de frascos de STELARA® I.V. 130 mg en el momento de la administración
≤ 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 prellenada.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (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 o colitis ulcerosa en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

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

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa; ver "Advertencias y precauciones").

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben registrar claramente la marca comercial y el número de lote del producto administrado.

Infecciones
Ustekinumab puede tener el potencial de aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los estudios clínicos se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con STELARA® I.V. (ver "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., los pacientes deben ser evaluados para detectar infección por tuberculosis. STELARA® I.V. no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver "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 estudios 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, con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel no melanoma (ver "Reacciones adversas").

Reacciones de hipersensibilidad sistémicas y respiratorias

Sistémicas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia postcomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Han ocurrido 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 "Reacciones adversas").

Respiratorias

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posterior a la comercialización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se reportó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver "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 estudios

específicos 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 pacientes que recibien 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 que estén recibiendo 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 "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, incluyendo 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 y colitis ulcerosa, 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 "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 "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 a la droga.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 años de edad o mayores tratados con STELARA® I.V. en comparación con pacientes más jóvenes en los estudios clinicos de las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 años de edad o mayores no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes más 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.

Contenido de sodio

STELARA® concentrado para solución para perfusión contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, es escencialmente "libre de sodio".
Sin embargo, STELARA® concentrado para solución para perfusión es diluido en solución para perfusión cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%). Esto se debe tomar en cuenta para aquellos pacientes con dieta controlada en sodio (ver "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones").

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 "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 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. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

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 "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 y colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA® I.V.. (ver "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 "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 (por ejemplo, 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 el uso de 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, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento en estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA® I.V. es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver "Advertencias y precauciones"). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios fase 2 y fase 3 de 6709 pacientes (4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1749 con enfermedad de Crohn y 825 pacientes con colitis ulcerosa) 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 (4577 y 3253 pacientes, respectivamente, con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y la exposición durante al menos 4 o 5 años (1482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 6 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, 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	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes	≥ 1/1000 a < 1/100
Raras	≥ 1/10000 a < 1/1000
Muy raras	< 1/10000
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 6: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia: Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vias respiratorias bajas, 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
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareo, cefalea Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo torácicos y Poco frecuentes: Congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
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, vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia musculoesqueléticos y
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

* Ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo, reacciones de hipersensibilidad sistémicas y respiratorias"

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, 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 estos estudios clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por paciente-año de seguimiento en los tratados con ustekinumab y de 1,34 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 (30 infecciones graves en 930 paciente-años de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 paciente-años de seguimiento) (ver "Advertencias y precauciones").

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11581 paciente-años de exposición, en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 años para los estudios de colitis ulcerativa. 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 (199 infecciones graves en 11581 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteriris e infecciones víricas.

En los estudios 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, enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 paciente-años de seguimiento) comparado con 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 paciente-años de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11561 paciente-años de exposición, en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1,0 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 62 pacientes de 11561 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0,54 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 = 0,93 [intervalo de confianza del 95 %: 0,71; 1,20], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más

frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, colorrectal, melanoma 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 (56 pacientes en 11545 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (3:1) es comparable con el ratio esperado en la población general (ver "Advertencias y precauciones").

Reacciones de hipersensibilidad y a la infusión

En los estudios de inducción intravenosa de la enfermedad Crohn y colitis ulcerosa, no se reportaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la infusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2 % de los 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9 % de los 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la infusión o en la hora siguiente.

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años y maypores con psoriasis en placa

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placa de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados hasta por 60 semanas, y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados hasta por 56 semanas. Generalmente, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

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

PRESENTACIÓN

STELARA® I.V. se presenta en envases conteniendo 1 vial de dosis única de 130 mg/26 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera 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.

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. solución para infusión intravenosa 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 infusión 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 infusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de infusión 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 infusión se puede conservar hasta cuatro horas antes de la infusión.
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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.926
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente Por teléfono: 0800 122 0238
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2021-106288860-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 3 de Noviembre de 2021

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.11.03 16:59:33 -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
Date: 2021.11.03 16:59:34 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Industria suiza
Vía intravenosa

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

1. Qué es STELARA® I.V. y para qué se utiliza

Qué es STELARA® I.V.

STELARA® I.V. 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® I.V. pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inmunosupresores”. Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmune.

Para qué se utiliza STELARA® I.V.

STELARA® I.V. se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:

Página 1 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 1 de 10

- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos
- Colitis ulcerosa 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® I.V. para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

Colitis ulcerosa
La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece colitis ulcerosa, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien 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® I.V.

No use STELARA® I.V.:
- **Si es alérgico a ustekinumab** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **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® I.V..

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico antes de empezar a usar STELARA® I.V.. 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® I.V.. Si su médico cree que usted está en riesgo de tuberculosis, puede darle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves
STELARA® I.V. puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Usted debe prestar atención a ciertos signos de enfermedad mientras esté utilizando STELARA® I.V.. Ver la lista completa de estos efectos adversos en “Efectos adversos graves” de la sección 4.

Página 2 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 2 de 10

Antes de utilizar STELARA® I.V. dígale a su médico:

- **Si usted ha tenido alguna vez una reacción alérgica a STELARA® I.V..** 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® I.V. 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 anormal en la piel (fístula).**
- **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® I.V.. 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® I.V. puede afectar a estos tratamientos.
- **Si usted tiene 65 años o más** – usted tiene más probabilidades de adquirir infecciones.

Si no está seguro de padecer alguno de estos trastornos, hable con su médico antes de usar STELARA® I.V..

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de STELARA® I.V. en niños menores de 18 años de edad con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, ya que no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Uso de STELARA® I.V. 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® I.V..

Embarazo y lactancia

- Es preferible evitar el uso de STELARA® I.V. en el embarazo. No se conocen los efectos de STELARA® I.V. en mujeres embarazadas. Si usted es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedar embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando STELARA® I.V. y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con STELARA® I.V..

Página 3 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 3 de 10

- Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe a su médico si está amamantando o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico decidirán si debe amamantar o utilizar STELARA® I.V.. No haga ambas cosas a la vez.

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

STELARA® I.V. contiene sodio
STELARA® I.V. contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". No obstante, antes de que se le administre STELARA® I.V., se mezcla con una solución que contiene sodio. Hable con su médico si sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar STELARA® I.V.

STELARA® I.V. se debe utilizar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

Su médico le administrará STELARA® I.V. 130 mg solución para infusión intravenosa mediante goteo en una vena del brazo (infusión 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® I.V. se administra
Su médico decidirá la cantidad de STELARA® I.V. que necesita recibir y la duración del tratamiento.

Adultos de 18 años de edad o mayores
- El médico calculará la dosis de infusión 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

Página 4 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 4 de 10

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

Cómo se administra STELARA® I.V.
La primera dosis de STELARA® I.V. para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa es administrada por un médico mediante goteo en la vena de un brazo (infusión intravenosa).
Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre el tratamiento con STELARA® I.V..

Si olvidó usar STELARA® I.V.
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® I.V.
Dejar de tomar STELARA® I.V. 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.

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

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.

Página 5 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 5 de 10

- Las reacciones alérgicas graves ("anafilaxia") son raras en la población que utiliza STELARA® I.V. (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas). Los signos incluyen:
  - Dificultad para respirar y tragar
  - Presión 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).

En casos raros, se han reportado reacciones alérgicas pulmonares e inflamación pulmonar en pacientes que reciben ustekinumab. Dígale inmediatamente a su médico si desarrolla síntomas tales como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar STELARA® I.V. 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)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos situados bajo la piel ("celulitis") es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

STELARA® I.V. 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® I.V.. 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. Éstos pueden ser signos de infecciones, tales como infecciones del pecho, o infecciones de la piel o herpes que podrían tener complicaciones graves. También debe

Página 6 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 6 de 10

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® I.V. 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

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
- Sinusitis

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

- Infecciones dentales
- Infecciones vaginales por levaduras
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, hematomas, 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

Página 7 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 7 de 10

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)
- Inflamación de los vasos sanguíneos pequeños, que puede producir erupción cutánea con pequeñas protuberancias rojas o moradas, fiebre o dolor en las articulaciones (vasculitis)

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® I.V.

STELARA® I.V. 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.

Conservar en heladera 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.

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.
- Si el líquido cambia de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (vea la sección 6 “Aspecto de STELARA® I.V. 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® I.V. es para un único uso. Debe tirar la solución para infusión 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

Página 8 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 8 de 10

Composición de STELARA® I.V.
Cada vial de 26 ml contiene: Ustekinumab 130 mg
Excipientes: sucrosa, L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, polisorbato 80, Lmetionina, EDTA sal disódica dihidratada, agua para inyectables.

Aspecto de STELARA® I.V. y contenido del envase
STELARA® I.V. 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 de dosis única.

STELARA® I.V. se presenta en envases conteniendo 1 vial de dosis única de 130 mg/26 ml.

La siguiente información va dirigida exclusivamente a los profesionales sanitarios:

Instrucciones para la dilución:
STELARA® I.V. 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® I.V. necesarios en función del peso del paciente (ver sección 3, Tabla 1). Cada frasco de 26 ml de STELARA® I.V. 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 infusión 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 infusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de infusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de la infusión. 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 infusión se puede conservar hasta cuatro horas antes de la infusión.
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.

Página 9 de 10
IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT
El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 9 de 10

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A.
Mendoza 1259, C1428DJG, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.926
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

Centro de Atención al Cliente
Por correo electrónico: infojanssen@janar.jnj.com
Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Página 10 de 10

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decreto N° 283/2003.-
Página 10 de 10

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2021-97123658-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Octubre de 2021

Referencia: INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.12 19:11:05 -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
Date: 2021.10.12 19:11:09 -03:00