

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

FICHA TÉCNICA DE MEDICAMENTO

STELARA® Ustekinumab Solución inyectable Vía Subcutánea

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

STELARA® 45mg/0.5mL

Cada vial contiene:

Ustekinumab45mg en 0.5mL, excipientes c.s.p.

Cada jeringa prellenada contiene:

Ustekinumab45mg en 0.5mL, excipientes c.s.p.

STELARA® 90mg/1mL

Cada vial contiene:

Ustekinumab90mg en 1mL, excipientes c.s.p.

Cada jeringa prellenada contiene:

Ustekinumab90mg en 1mL, excipientes c.s.p.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1K anti interleucina (IL)-12/23 totalmente humano que se produce en una línea celular del mieloma de ratón utilizando tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

STELARA® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es
QC: DB

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Psoriasis pediátrica en placas

STELARA® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y adolescentes de 6 años de edad en adelante, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Artritis psoriásica (PsA)

STELARA®, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) ha sido inadecuada (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Enfermedad de Crohn

STELARA® 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® 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 sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Posología y forma de administración

STELARA® ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado STELARA®.

Posología

Psoriasis en placas

La posología recomendada de STELARA® consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con un peso corporal > 100 kg

En pacientes con un peso corporal > 100 kg la dosis inicial es de 90 mg administrado por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*, Tabla 4).

Artritis psoriásica (PsA)

La posología recomendada de STELARA® consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal y hepática

STELARA® 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® en niños con psoriasis menores de 6 años de edad ni en niños con artritis psoriásica menores de 18 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (6 años en adelante)

La dosis recomendada de STELARA® basada en el peso corporal se muestra a continuación (Tablas 1 y 2). STELARA® se debe administrar en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1: Dosis recomendada de STELARA® para psoriasis pediátrica

Peso corporal en el momento de la dosificación	Dosis recomendada
< 60 kg	0.75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Para calcular el volumen de inyección (mL) para pacientes < 60 kg, utilice la siguiente fórmula: *peso corporal* (kg) x 0.0083 (ml/kg) o vea la Tabla 2. El volumen calculado se debe redondear a la precisión de 0.01 mL y administrar utilizando una jeringa graduada de 1 mL. Para pacientes pediátricos que necesiten recibir una dosis menor que la dosis completa de 45 mg, se encuentra disponible un vial de 45 mg.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Tabla 2: Volúmenes de inyección de STELARA® para pacientes con psoriasis pediátrica < 60 kg

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (mL)
15	11.3	0.12
16	12.0	0.13
17	12.8	0.14
18	13.5	0.15
19	14.3	0.16
20	15.0	0.17
21	15.8	0.17
22	16.5	0.18
23	17.3	0.19
24	18.0	0.20
25	18.8	0.21
26	19.5	0.22
27	20.3	0.22
28	21.0	0.23
29	21.8	0.24
30	22.5	0.25
31	23.3	0.26
32	24.0	0.27
33	24.8	0.27
34	25.5	0.28
35	26.3	0.29
36	27.0	0.30
37	27.8	0.31
38	28.5	0.32
39	29.3	0.32
40	30.0	0.33
41	30.8	0.34
42	31.5	0.35
43	32.3	0.36
44	33.0	0.37
45	33.8	0.37
46	34.5	0.38
47	35.3	0.39
48	36.0	0.40
49	36.8	0.41
50	37.5	0.42
51	38.3	0.42
52	39.0	0.43
53	39.8	0.44
54	40.5	0.45

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

55	41.3	0.46
56	42.0	0.46
57	42.8	0.47
58	43.5	0.48
59	44.3	0.49

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa

La pauta terapéutica establece que la primera dosis de STELARA® se administre por vía intravenosa.

Para la posología del tratamiento intravenoso, ver sección *Posología y forma de administración* de la ficha técnica de STELARA® 130 mg Concentrado para solución para perfusión.

La primera dosis subcutánea de 90 mg de STELARA® se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis subcutánea pueden recibir una segunda dosis subcutánea en ese momento (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas (ver sección *Propiedades farmacodinámicas, Propiedades farmacocinéticas*).

Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección *Propiedades farmacodinámicas*).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.

Durante el tratamiento con STELARA® se podrá mantener la administración de inmunomoduladores y/o corticosteroides. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con STELARA®, se podrán reducir o suspender los corticosteroides de conformidad con las prácticas asistenciales habituales.

En la enfermedad de Crohn o en la colitis ulcerosa, si se interrumpe el tratamiento, es seguro y eficaz reanudarlos con una dosis subcutánea cada 8 semanas.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado STELARA® en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de STELARA® en el tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

STELARA® 45mg/0.5mL o 90mg/1.0mL en viales o jeringa prellenadas son para inyección subcutánea exclusivamente. En la medida de lo posible, se evitarán como lugares de inyección las zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores podrán inyectar STELARA® si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes o sus cuidadores que inyecten toda la cantidad de STELARA® conforme a las instrucciones del inserto. Las instrucciones completas de administración pueden consultarse en el inserto.

Para más recomendaciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manejo, ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa; ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

QC: DB
PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Infecciones

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

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab.

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

Antes de iniciar el tratamiento con STELARA®, se comprobará si el paciente padece tuberculosis. STELARA® no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección *Contraindicaciones*). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar STELARA®. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar STELARA® 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® 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® 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® en ensayos clínicos presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección *Reacciones adversas*).

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentarían un tumor maligno mientras recibían STELARA®.

Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar STELARA® a estos pacientes.

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

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Sistémica

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

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

Respiratoria

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso post-autorización 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 notificó 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 sección *Reacciones adversas*).

Sensibilidad al látex

La tapa de la aguja de la jeringa prellenada de STELARA® se fabrica a partir de goma natural seca (un derivado del látex), que puede originar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

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®. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron STELARA®. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se interrumpirá el tratamiento con STELARA® durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

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

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

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA® en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de STELARA®. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA®. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y STELARA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

Inmunoterapia

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

Reacciones cutáneas graves

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA® (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

No se han realizado estudios de interacciones en humanos. En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluido 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

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNF α en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNF α 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 sección *Propiedades farmacocinéticas*).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de STELARA® 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®. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA® (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

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

Embarazo

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

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. 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® debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con STELARA® para la mujer.

Fertilidad

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

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

QC: DB
PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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 y 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 de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA® es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxis (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). 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 6709 pacientes (4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1749 con enfermedad de Crohn y 825 pacientes con colitis ulcerosa) de 14 ensayos de fase 2 y fase 3. Esto incluye la exposición a STELARA® 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 3 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 post-comercialización. Las reacciones adversas se han clasificado por Sistema de clasificación de órganos y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

QC: DB
PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Tabla 3: 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 vías 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, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: Dolor orofaríngeo 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 Muy raras: <i>Penfigoide ampolloso</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

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 ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1.36 por paciente-

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

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 sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

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-año de exposición, en 6709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1.0 año; 1.1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0.6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1.0 año para los estudios de colitis ulcerosa. 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, gastroenteritis e infecciones víricas.

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

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, 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) frente a 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 año; 1.1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0.6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn y 1.0 año 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

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

QC: DB
PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

cáncer de piel de células escamosas frente al basal (3:1) es comparable con el ratio esperado en la población general (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los períodos controlados de los ensayos clínicos de ustekinumab de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, se observaron exantemas y urticaria en < 1% de los pacientes cada uno (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas
Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio, fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de 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 de la línea de atención al usuario 0800 00873 o a través del correo electrónico Infojanssen@janpe.jnj.com.

Sobredosis

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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1K 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

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12R β 1 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 la 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 tanto en psoriasis, artritis psoriásica, en enfermedad de Crohn y en 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 la extensión del estudio y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

En pacientes con colitis ulcerosa, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluyendo la PCR y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo a lo largo de la fase de mantenimiento y la 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® durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con STELARA® y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica

Psoriasis en placas (Adultos)

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 1 996 pacientes dentro de dos ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico. Además, en un ensayo aleatorizado, con evaluador ciego, con control activo, se comparó ustekinumab y

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

etanercept en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no respondían de forma adecuada, no toleraban o en los que estaban contraindicados la ciclosporina, el MTX, o PUVA.

El Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) evaluó a 766 pacientes. El 53% de ellos no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, y después la misma dosis cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16, y después cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados originalmente en el grupo de ustekinumab que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis 75 (*Psoriasis Area and Severity Index 75*) (mejoría del PASI de al menos un 75% respecto al valor basal) tanto en la semana 28 como en la 40 se volvieron a aleatorizar para recibir ustekinumab cada 12 semanas o placebo (es decir, interrupción del tratamiento). Los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados para recibir placebo en la semana 40 reanudaron el tratamiento con ustekinumab con la posología original cuando perdieron al menos el 50% de la mejoría del PASI obtenida en la semana 40. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante un máximo de 76 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2) evaluó a 1 230 pacientes. El 61% de estos pacientes no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16. Todos los pacientes se siguieron durante un máximo de 52 semanas tras la primera administración del fármaco del estudio.

Durante el Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT) en el que se incluyeron 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave que no respondían adecuadamente, no toleraban o en los que estaban contraindicadas otras terapias sistémicas, se comparó la eficacia de ustekinumab y etanercept y se evaluó la seguridad de los mismos. Durante el período del estudio de 12 semanas con control activo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir etanercept (50 mg administrados 2 veces a la semana), 45 mg de ustekinumab en las semanas 0 y 4, ó 90 mg ustekinumab en las semanas 0 y 4.

Las características basales de la enfermedad fueron en general uniformes en todos los grupos de tratamiento en los Ensayos Psoriasis 1 y 2, con una mediana de PASI basal de 17 a 18, una mediana de Superficie Corporal Afectada (SCA) ≥ 20 en el momento basal y una mediana de puntuación de 10 a 12 en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (*Dermatology Life Quality Index, DLQI*).

Alrededor de un tercio (Ensayo Psoriasis 1) y un cuarto (Ensayo Psoriasis 2) de los sujetos padecía Artritis Psoriásica (PsA). En el Ensayo Psoriasis 3 también se observó una gravedad de la enfermedad similar.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

El criterio de valoración principal en estos ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 desde el momento basal hasta la semana 12 (ver Tablas 4 y 5).

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

QC: DB
PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Tabla 4: Resumen de las respuestas clínicas en el Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) y el Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semana 12 2 dosis (Semana 0 y Semana 4)			Semana 28 3 dosis (Semana 0, Semana 4 y Semana 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ensayo Psoriasis 1					
Número de pacientes aleatorizados	255	255	256	250	243
Respuesta PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Respuesta PASI 75, N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b de aclaramiento o mínimo, N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Número de pacientes ≤100 kg	166	168	164	164	153
Respuesta PASI 75, N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	89	87	92	86	90
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ensayo Psoriasis 2					
Número de pacientes aleatorizados	410	409	411	397	400
Respuesta PASI 50, N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Respuesta PASI 75, N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b de aclaramiento o mínimo, N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Número de pacientes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Respuesta PASI 75, N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Número de pacientes > 100 kg	120	112	121	110	119
Respuesta PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0.001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con el placebo (PBO).

^b PGA = *Physician Global Assessment* (Valoración Global del Médico).

Tabla 5: Resumen de las respuestas clínicas en la Semana 12 del Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT)

	Ensayo Psoriasis 3		
	Etanercept 24 dosis (50 mg 2 veces a la semana)	Ustekinumab 2 dosis (Semana 0 y Semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	347	209	347
Respuesta PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Respuesta PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA de aclaramiento o mínimo, N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Número de pacientes ≤ 100 kg	251	151	244
Respuesta PASI 75, N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de pacientes > 100 kg	96	58	103
Respuesta PASI 75, N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0.001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con etanercept.

^b p = 0.012 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

En el Ensayo Psoriasis 1, el mantenimiento del PASI 75 fue significativamente mejor con el tratamiento continuado que con la interrupción del tratamiento (p < 0.001). Se observaron resultados semejantes con cada dosis de ustekinumab. El primer año (Semana 52), el 89% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 63% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento) (p < 0.001). A los 18 meses (Semana 76), el 84% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 19% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento). A los 3 años (Semana 148), el 82% de los pacientes realeatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75. A los 5 años (Semana 244), el 80% de los pacientes que volvieron a ser aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75.

Entre los pacientes realeatorizados para recibir placebo y que reanudaron el tratamiento original con ustekinumab después de haber perdido ≥ 50% de la mejoría del PASI, el 85% recobró la respuesta PASI 75 en las 12 semanas siguientes a la reanudación del tratamiento.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

En el Ensayo Psoriasis 1, en la Semana 2 y en la Semana 12, se observaron mejorías significativamente superiores frente a los valores iniciales en el DLQI en cada uno de los grupos de tratamiento con ustekinumab comparado con placebo. La mejoría se mantuvo hasta el final de la semana 28. De forma similar, en el Ensayo Psoriasis 2 se constataron mejorías significativas en las semanas 4 y 12, que se mantuvieron hasta el final de la semana 24. En el Ensayo Psoriasis 1, las mejorías de la psoriasis ungueal (Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal, *Nail Psoriasis Severity Index*), de las puntuaciones resumidas de los componentes físico y mental del SF-36 y de la Escala Visual Analógica (EVA) del prurito fueron también significativas en cada grupo de ustekinumab frente al placebo. En el Ensayo Psoriasis 2, la Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (*Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS*) y el Cuestionario sobre Limitaciones Laborales (*Work Limitations Questionnaire, WLQ*) mejoraron también significativamente en cada uno de los grupos tratados con ustekinumab frente a placebo.

Artritis psoriásica (PsA) (Adultos)

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida asociada a la salud, y reduce la tasa de progresión del daño articular periférico en los pacientes adultos con PsA activa.

La seguridad y eficacia de ustekinumab fue evaluada en 927 pacientes de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con PsA activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas) a pesar del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de PsA de al menos 6 meses. Se incluyeron pacientes de cada subtipo de PsA, incluyendo pacientes con artritis poliarticular sin evidencias de nódulos reumatoides (39%), espondilitis con artritis periférica (28%), artritis periférica asimétrica (21%), afectación interfalangea distal (12%) y artritis mutilans (0.5%). Más del 70% y del 40% de los pacientes de ambos ensayos tenían entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 45 mg, 90 mg de ustekinumab o placebo por vía subcutánea en las semanas 0 y 4 seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). Aproximadamente, el 50% de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En el ensayo de PsA 1 (PSUMMIT I) y en el ensayo PsA 2 (PSUMMIT II), el 80% y 86% de los pacientes respectivamente, habían sido tratados con FARMES. En el Estudio 1, no se permitió el uso previo de ningún agente anti-TNF α , factor de necrosis antitumoral. En el Estudio 2, la mayoría de los pacientes (58%, n = 180) habían sido previamente tratados con uno o varios agentes anti-TNF α , de los cuales más del 70% había discontinuado su tratamiento anti-TNF α en algún momento por falta de eficacia o por intolerancia.

Signos y síntomas

El tratamiento con ustekinumab mostró mejoras significativas en las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación a placebo en la semana 24. El objetivo primario era el porcentaje

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

de pacientes que alcanzaron respuesta 20 según el Colegio de Reumatología Americano (ACR) en la semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran a continuación en la Tabla 6:

Tabla 6: Número de pacientes que alcanzaron respuesta clínica en el Ensayo 1 (PSUMMIT I) y Ensayo 2 (PSUMMIT II) en la Semana 24

	Ensayo 1 de artritis psoriásica			Ensayo 2 de artritis psoriásica		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Respuesta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Respuesta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Respuesta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Número de pacientes con BSA^d ≥ 3%</i>	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Respuesta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Respuesta combinada PASI 75 y ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Número de pacientes ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Respuesta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Número de pacientes con BSA^d ≥ 3%</i>	105	105	111	54	58	57
Respuesta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Número de pacientes > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Respuesta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Número de pacientes BSA^d ≥ 3%</i>	41	40	38	26	22	24
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0.001

^b p < 0.05

^c p = NS

^d Número de pacientes con ≥ 3% BSA afectación de psoriasis en la piel en el momento basal

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Las respuestas ACR 20, 50 y 70 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta el final de la semana 52 (Ensayos PsA 1 y PsA 2) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1). En el Ensayo PsA 1, las respuestas ACR 20 en la semana 100 fueron alcanzadas por el 57% y el 64% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente. En el Ensayo PsA 2, las respuestas ACR 20 en la semana 52 fueron alcanzadas por el 47% y el 48% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente.

La proporción de pacientes que lograron una modificación de los criterios de respuesta de la PsA (PsACR) fue significativamente mayor en los grupos de pacientes con ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las respuestas PsARC se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Una mayor proporción de pacientes tratados con ustekinumab que tenían espondilitis con artritis periférica como su primera presentación, demostró un 50 y 70 por ciento de mejoría en el Índice de Actividad de la Enfermedad en pacientes con Espondilitis Anquilosante (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI*) en comparación con placebo en la semana 24.

Las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron o no MTX concomitante y se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNF α que recibieron ustekinumab alcanzaron una respuesta mayor en la semana 24 que los pacientes que recibieron placebo; (la respuesta ACR 20 en la semana 24 para las dosis de 45 mg y 90 mg fue de 37% y 34%, respectivamente, en comparación con placebo 15%; $p < 0.05$), y se mantuvieron las respuestas hasta el final de la semana 52.

Para los pacientes que en el momento basal tenían entesitis y/o dactilitis, en el Ensayo PsA 1 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y dactilitis en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. En el Estudio PsA 2 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y una mejora numérica (no estadísticamente significativa) en el índice de dactilitis en el grupo de 90 mg de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las mejoras en el índice de entesitis y en el índice de dactilitis se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100.

Respuesta radiográfica

Los daños estructurales en las manos y los pies se expresaron como cambio del índice total de van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S), que fue modificado para PsA mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales de la mano, en comparación con momento basal. Se realizó un análisis integrado pre-especificado que combina los datos de 927 sujetos en los Ensayos PsA 1 y 2.

Ustekinumab demostró una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión del daño estructural en comparación con placebo, medido como cambio desde el inicio hasta la semana 24 en el índice total modificado vdH-S (la media \pm el índice SD fue 0.97 ± 3.85 en el grupo de placebo, en comparación con 0.40 ± 2.11 y 0.39 ± 2.40 en el grupo de ustekinumab 45 mg ($p < 0.05$) y de ustekinumab 90 mg ($p < 0.001$), respectivamente). Este efecto se vio impulsado por el Ensayo PsA 1. El efecto se considera demostrado, independientemente del uso

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

concomitante de MTX, y se mantuvo hasta el final de la semana 52 (análisis integrado) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1).

Función física y calidad de vida asociada a la salud

Los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativa en la función física según la valoración del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire: HAQ-DI*) en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa ≥ 0.3 en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal fue también significativamente mayor en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. La mejora en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100.

Hubo una mejora significativa en la puntuación DLQI en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24, que se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100. En el Ensayo 2 de PsA, hubo una mejora significativa en la puntuación de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue: FACIT-F*) en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa en la fatiga (4 puntos en FACIT-F) fue también más significativa en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. Las mejoras en la puntuación FACIT se mantuvieron hasta el final de la semana 52.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil (ver sección *Posología y forma de administración* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Psoriasis pediátrica en placas

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, y la calidad de vida asociada a la salud en pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas.

Pacientes adolescentes (12-17 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 110 pacientes pediátricos de 12 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio multicéntrico, Fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CADMUS). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 37), o la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección *Posología y forma de administración*; n = 36) o la mitad de la dosis recomendada de ustekinumab (n = 37) mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). En la semana 12, los pacientes tratados con placebo pasaron a recibir ustekinumab.

Los pacientes con PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10%, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Aproximadamente el 60% de los pacientes habían tenido una exposición previa a la terapia sistémica convencional o fototerapia convencional. Aproximadamente el 11% de los pacientes habían tenido una exposición previa a agentes biológicos.

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PASI 75, PASI 90, cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI) respecto al valor inicial, cambio en la puntuación total de la escala del PedsQL (Inventario de calidad de vida pediátrico) respecto al valor inicial en la semana 12. En la semana 12, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativamente mayor de la psoriasis y de la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con placebo (Tabla 7).

Se realizó seguimiento de eficacia en todos los pacientes hasta 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) y la proporción que logró PASI 75 ya mostró diferencias entre el grupo tratado con ustekinumab y el grupo placebo en la primera visita en la semana 4 después de la visita basal, alcanzando una diferencia máxima en la semana 12. Las mejoras en la PGA, PASI, CDLQI y PedsQL se mantuvieron hasta la semana 52 (Tabla 7).

Tabla 7: Resumen de los criterios de valoración primarios y secundarios en la semana 12 y en la semana 52

Estudio Psoriasis pediátrica (CADMUS) (Edad 12-17)			
	Semana 12		Semana 52
	Placebo	Dosis recomendada de Ustekinumab	Dosis recomendada de Ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacientes aleatorizados	37	36	35
PGA			
PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1)	2 (5.4%)	25 (69.4%) ^a	20 (57.1%)
PGA de aclaramiento (0)	1 (2.7%)	17 (47.2%) ^a	13 (37.1%)
PASI			
Respuesta PASI 75	4 (10.8%)	29 (80.6%) ^a	28 (80.0%)
Respuesta PASI 90	2 (5.4%)	22 (61.1%) ^a	23 (65.7%)
Respuesta PASI 100	1 (2.7%)	14 (38.9%) ^a	13 (37.1%)
CDLQI			
CDLQI de 0 or 1 ^{b c}	6 (16.2%)	18 (50.0%) ^c	20 (57.1%)
PedsQL			
Cambio medio desde el momento basal (SD) ^d	3.35 (10.04)	8.03 (10.44) ^e	7.26 (10.92)

^a p < 0.001

^b CDLQI: El CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 o 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

^c p = 0.002

^d PedsQL: La PedsQL Total Scale Score es una medida general de la calidad de vida relacionada con la salud desarrollada para su uso en poblaciones de niños y adolescentes. Para el grupo placebo en la semana 12, N = 36

^e p = 0.028

Durante el periodo controlado con placebo hasta la semana 12, tanto la eficacia del grupo a la dosis recomendada como la del grupo a la mitad de la dosis recomendada, fueron generalmente comparables en el criterio principal (69.4% y 67.6%, respectivamente), aunque hubo evidencia de un efecto dosis-respuesta para criterios de eficacia de nivel superior (por ejemplo, la PGA de aclaramiento (0), PASI 90). A partir de la semana 12, la eficacia fue generalmente más alta y sostenida en el grupo a la dosis recomendada en comparación con el grupo a la mitad de la dosis recomendada, en el que se observó con mayor frecuencia una modesta pérdida de eficacia hacia el final de cada intervalo de dosificación de 12 semanas. Los perfiles de seguridad a la dosis recomendada y a la mitad de la dosis recomendada fueron comparables.

Niños (6-11 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 44 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y de un solo brazo (CADMUS Jr.). Se trató a los pacientes con la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección *Posología y forma de administración*; n = 44) mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis cada 12 semanas (c12s).

Los pacientes con PASI \geq 12, PGA \geq 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10%, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 43% de los pacientes habían tenido exposición previa a terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 5% de los pacientes habían tenido exposición previa a agentes biológicos. El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios incluyeron PASI 75, PASI 90 y cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI) con respecto al valor inicial en la semana 12. En la semana 12, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras clínicamente significativas en su psoriasis y de la calidad de vida relacionada con la salud (Tabla 8).

En todos los pacientes se realizó seguimiento de la eficacia hasta 52 semanas después de la primera administración del agente del estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12 fue del 77.3%. La eficacia (definida como una PGA de 0 o 1) fue observada tan pronto como la primera visita postbasal en la semana 4 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de 0 o 1 aumentó hasta la semana 16 y luego se mantuvo relativamente estable hasta la semana 52. Las mejoras en la PGA, PASI y CDLQI se mantuvieron hasta la semana 52 (Tabla 8).

Tabla 8: Resumen de los criterios de valoración principales y secundarios en la semana 12 y en la semana 52

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Estudio psoriasis pediátrica (CADMUS Jr.) (edad 6-11)		
	Semana 12	Semana 52
	Dosis recomendada de Ustekinumab	Dosis recomendada de ustekinumab
	N (%)	N (%)
Pacientes incluidos	44	41
PGA		
PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1)	34 (77.3%)	31 (75.6 %)
PGA de aclaramiento (0)	17 (38.6 %)	23 (56.1 %)
PASI		
Respondedores PASI 75	37 (84.1%)	36 (87.8%)
Respondedores PASI 90	28 (63.6%)	29 (70.7%)
Respondedores PASI 100	15 (34.1%)	22 (53.7%)
CDLQI^a		
Pacientes con un CDLQI > 1 en el momento basal	(N=39)	(N=36)
CDLQI de 0 o 1	24 (61.5 %)	21 (58.3 %)

^a CDLQI: El CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 o 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

Enfermedad de Crohn

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

En los estudios de inducción se incluyeron a 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. El criterio de valoración principal de ambos estudios de inducción fue la proporción de sujetos 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 administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver sección

Posología y forma de administración de la ficha técnica de STELARA® 130 mg concentrado para solución para perfusión), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti- TNF α previo. Alrededor del 48 % de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNF α anterior y el 52 % no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNF α previos. En este estudio, el 29.1 % de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69.4 % respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36.4 % no toleró los tratamientos anti-TNF α .

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- TNF α (31.4 %).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 9). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 9: 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
<i>Remisión Clínica, semana 8</i>	18 (7.3 %)	52 (20.9 %) ^a	41 (19.6 %)	84 (40.2 %) ^a
<i>Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6</i>	53 (21.5 %)	84 (33.7 %) ^b	60 (28.7 %)	116 (55.5 %) ^a
<i>Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8</i>	50 (20.2 %)	94 (37.8 %) ^a	67 (32.1 %)	121 (57.9 %) ^a
<i>Respuesta de 70 puntos, semana 3</i>	67 (27.1 %)	101 (40.6 %) ^b	66 (31.6 %)	106 (50.7 %) ^a
<i>Respuesta de 70 puntos, semana 6</i>	75 (30.4 %)	109 (43.8 %) ^b	81 (38.8 %)	135 (64.6 %) ^a

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

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

* Fracasos a tratamientos anti-TNF α

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

** Fracaso 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*).

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 10).

Tabla 10: 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-TNF α anteriormente	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

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

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

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

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

[§] Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNF α .

^a p < 0.01

^b p < 0.05

^c valor nominal estadísticamente significativo (p < 0.05).

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

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 siguió recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68.1 %) y alcanzó la remisión (50.2 %) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6 % logró la respuesta clínica y el 39.2 % alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

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 este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplían los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. El criterio de valoración principal fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = -2.8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = -0.7, p = 0.012).

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

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 \geq 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 el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario 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 \geq 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), lo que supone 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.

En el UNIFI-I se incluyeron 961 pacientes. El criterio de valoración principal 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, sección 4.2), 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 no haber mostrado respuesta al tratamiento convencional (corticosteroides o inmunomoduladores) o al menos a un medicamento biológico (un antagonista del TNF α y/o vedolizumab). El 49% de los pacientes había fallado al tratamiento convencional, pero no al biológico (94% de ellos eran bio-naïve). El 51% de los pacientes no habían mostrado respuesta o eran intolerantes a un medicamento biológico. Alrededor del 50%

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

de los pacientes no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α anterior (de los cuales el 48% eran pacientes sin respuesta primaria) y el 17% no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNF α y vedolizumab.

En el estudio UNIFI-I, la proporción de pacientes que se encontraban en remisión clínica fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con placebo en la semana 8 (Tabla 11). 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 11: Resumen de los principales resultados de eficacia en el estudio UNIFI-I (semana 8)

	Placebo N = 319	Dosis de ustekinumab recomendada[£] N =322
Remisión clínica*	5%	16% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [¶]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Respuesta clínica [§]	31%	62% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [¶]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
En pacientes que habían fallado previamente a TNF y vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Curación de la mucosa [†]	14%	27% ^a
En pacientes que habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisión sintomática [‡]	23%	45% ^b
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas [‡]	8%	21% ^b

[£] Dosis de ustekinumab en perfusión utilizando la pauta posológica basada en el peso que se especifica en la Tabla 1.

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

- * 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 $\geq 30\%$ 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 TNF α 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.
- ‡ 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 ($p < 0.05$)

En el estudio UNIFI-M, se evaluó a 523 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica con una sola administración IV de ustekinumab en el UNIFI-I. Se aleatorizó a los pacientes 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 sección *Posología y forma de administración* de la ficha técnica de STELARA® solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa prellenada).

Las proporciones de pacientes que se encontraban en remisión clínica fueron significativamente mayores en los dos grupos tratados con ustekinumab comparado con el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 12).

Tabla 12: Resumen de las variables de eficacia fundamentales en UNIFI-M (semana 44; 52 semanas después 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 habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
En pacientes que habían fallado previamente 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 habían fallado al tratamiento convencional previo, pero no a un biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
En pacientes que habían fallado al tratamiento biológico previo [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

En pacientes que habían fallado previamente 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 44 [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisión clínica sin corticoides [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remisión duradera	35%	57% ^c	48% ^d
Remisión sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisión sintomática y curación de la mucosa combinadas [‡]	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 $\geq 30\%$ 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 TNF α 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.

|| La remisión duradera se define como la remisión según la puntuación Mayo parcial en $\geq 80\%$ 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.

‡ 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 habían fallado previamente 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 TNF α , incluidos los pacientes con ausencia de respuesta primaria al tratamiento con antagonistas del TNF α . También se observó un efecto beneficioso durante la inducción en los pacientes que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNF α 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 del estudio 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 aleatorizados inicialmente a la dosis de

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

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 del estudio 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 histo-endoscópica

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 del UNIFI-I y en la semana 44 del 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 del estudio UNIFI-I y en la semana 44 del estudio UNIFI-M se evaluó un criterio de valoración combinado de curación de la mucosa histo-endoscópica, 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 histo-endoscópica 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 histo-endoscópica en los

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

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 del estudio UNIFI-I, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras considerablemente mayores y clínicamente relevantes en la puntuación total del IBDQ, en el EQ-5D 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 el estudio UNIFI-M hasta la semana 44. La mejora en la calidad de vida relacionada con la salud medida por el IBDQ y el SF-36 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 del estudio 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 colitis ulcerosa entre los sujetos que recibieron ustekinumab en la dosis de inducción recomendada comparado con los sujetos del grupo de placebo 0,6% (2/319).

Hasta la semana 44 del estudio UNIFI-M, se observó un número significativamente menor de hospitalizaciones relacionadas con la CU 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 tanto con un aumento del aclaramiento como con una reducción en la eficacia de ustekinumab, excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa en donde 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.

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

QC: DB
PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa (ver sección *Posología y forma de administración* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas.

Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8.5 días después de una sola administración subcutánea de 90 mg a sujetos sanos. La mediana de los valores del t_{max} de ustekinumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 45 mg o 90 mg a pacientes con psoriasis fue semejante a la observada en los sujetos sanos.

Se calculó que la biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después de una sola administración subcutánea era del 57.2% en los pacientes con psoriasis.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1.99 y 2.34 mL/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V/F) fueron de 0.465 L/día y 15.7 L, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El sexo no influyó en el CL/F del ustekinumab. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab.

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, o después de una sola administración subcutánea de dosis de aproximadamente 24 mg a 240 mg a pacientes con psoriasis.

Dosis única frente a dosis múltiples

Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab resultaron en general predecibles después de la administración subcutánea de dosis únicas o múltiples. En pacientes con psoriasis,

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

las concentraciones séricas en estado de equilibrio de ustekinumab se alcanzaron hacia la semana 28 tras la administración inicial de dosis subcutáneas en las semanas 0 y 4, seguidas de dosis cada 12 semanas. La mediana de la concentración mínima en estado de equilibrio fue de 0.21 µg/mL a 0.26 µg/mL (45 mg) y de 0.47 µg/mL a 0.49 µg/ml (90 mg) en pacientes con psoriasis. No se observó acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo tras su administración subcutánea cada 12 semanas.

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, después de una dosis intravenosa de ~6 mg/kg, a partir de la semana 8, se administró una dosis subcutánea de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 o 12 semanas. La concentración en estado de equilibrio de ustekinumab se alcanzó al inicio de la segunda dosis de mantenimiento. En pacientes con enfermedad de Crohn, la mediana de la concentración mínima en estado de equilibrio fue de 1.97 µg/mL a 2.24 µg/mL y de 0.61 µg/mL a 0.76 µg/mL para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas, respectivamente. En pacientes con colitis ulcerosa, la mediana de la concentración mínima en estado de equilibrio fue de 2.69 µg/ml a 3.09 µg/ml y de 0.92 µg/ml a 1.19 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas. Las concentraciones mínimas en estado de equilibrio de ustekinumab resultantes de la administración de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas se asociaron con tasas de remisión clínica más altas que las concentraciones mínimas en equilibrio después de la administración de 90 mg cada 12 semanas.

Efectos del peso en la farmacocinética

En un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de pacientes con psoriasis, se observó que el peso corporal era la covariable más significativa que afectaba al aclaramiento de ustekinumab. La mediana del CL/F en los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 55% mayor que entre los pacientes con peso ≤ 100 kg. La mediana del V/F de los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 37% mayor que la de los enfermos con peso ≤ 100 kg. Las medianas de las concentraciones séricas de ustekinumab en los pacientes de mayor peso (> 100 kg) del grupo de 90 mg fueron similares a las de los pacientes de menor peso (≤ 100 kg) del grupo de 45 mg. Se han obtenido resultados similares en el análisis farmacocinético poblacional confirmatorio utilizando datos de pacientes con artritis psoriásica.

Ajuste de la frecuencia de administración

En los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, según los datos observados y los análisis de farmacocinética poblacional, los pacientes aleatorizados que perdieron la respuesta al tratamiento presentaron concentraciones séricas de ustekinumab más bajas a lo largo del tiempo en comparación con los pacientes que no perdieron la respuesta. En la enfermedad de Crohn, el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a 90 mg cada 8 semanas se asoció a un aumento de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab y al consiguiente aumento de la eficacia. En la colitis ulcerosa, las simulaciones basadas en modelos de farmacocinética poblacional demostraron que cabe esperar que el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a cada 8 semanas multiplique por 3 las concentraciones mínimas de ustekinumab en estado de equilibrio de ustekinumab. Además, basándose en los datos de ensayos clínicos en pacientes

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

con colitis ulcerosa, se estableció una relación exposición-respuesta positiva entre las concentraciones mínimas, y la remisión clínica y la curación de la mucosa.

Poblaciones especiales

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

No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada.

La farmacocinética de ustekinumab en general, fue similar entre los pacientes con psoriasis y con colitis ulcerosa asiáticos y no asiáticos.

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. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariantes estaba dentro del $\pm 20\%$ del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariantes. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

En el análisis farmacocinético poblacional no hubo indicios de que el tabaco o el alcohol afectaran a la farmacocinética de ustekinumab.

Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes con psoriasis pediátrica de 6 a 17 años de edad, tratados con la dosis recomendada en función del peso, fueron generalmente comparables a las de la población adulta con psoriasis tratados con la dosis para adultos. Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes con psoriasis pediátrica de 12-17 años de edad (CADMUS) tratados con la mitad de la dosis recomendada en función del peso fueron generalmente más bajas que las de los adultos.

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 o 3A4; ver sección *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*).

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

Specialist: JR

MAF revision: CD

HA approval date:

QC: DB
PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

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

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

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Sacarosa
L-histidina
Polisorbato 80
Agua para inyección

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Periodo de validez

36 meses

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase externo del vial y la jeringa prellenada. La fecha de expira es el último día del mes que se indica.

Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración entre 2°C–8°C. No congelar. No agitar.
Mantener el vial o la jeringa prellenada en la caja original para protegerlo de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños

Naturaleza y contenido del envase

STELARA® 45 mg/0.5mL

Caja de cartón con un vial vidrio de tipo I incoloro x 0.5mL.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de vidrio de tipo I incoloro x 0.5mL con aguja de 27G x ½"

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es

Producto:
STELARA® 45 mg/0.5mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00716

Producto:
STELARA® 90 mg/1mL Solución Inyectable
Nro de registro: BE-00718

STELARA® 90 mg/1mL

Caja de cartón con una jeringa prellenada de vidrio de tipo I incoloro x 1mL con aguja de 27G x ½”

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial o la jeringa prellenada de STELARA® no debe agitarse. Antes de su administración subcutánea, la solución debe examinarse en busca de partículas o cambios de color. La solución es de incoloro a amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas de proteínas pequeñas, translúcidas o blancas. No es raro que las soluciones proteínicas tengan este aspecto. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas. Antes de la administración, se debe dejar que STELARA® alcance temperatura ambiente (media hora, aproximadamente). Las instrucciones detalladas de uso se indican en el inserto.

STELARA® no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe utilizar el resto del medicamento que quede sin usar en el vial o la jeringa prellenada. STELARA® se suministra en un vial o una jeringa prellenada estéril, de un solo uso. La jeringa prellenada, la aguja y el vial nunca deben ser reutilizados. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Cuando se utilice el vial de dosis única, se recomienda utilizar una jeringa de 1 mL con una aguja de un calibre 27 G, ½ pulgada (13 mm).

FABRICADO, ENVASADO Y LIBERADO POR

CILAG AG – SUIZA

TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO

JOHNSON & JOHNSON DEL PERU S.A.
Av. Canaval y Moreyra N° 480, Int. 901 y 1301
San Isidro-Lima-Perú

LÍNEA DE ATENCIÓN AL USUARIO

Teléfono: 0800 00873
Infojanssen@janpe.inj.com

VERSION DEL TEXTO DE REFERENCIA

EUPI Noviembre 2021

Specialist: JR

MAF revision: CD

QC: DB

HA approval date:

PE_USTE_INJsol_45mg-90mg_PI_EUPI Nov 21_V.2.0+D_es