

Producto:
STELARA® 130mg/26mL (5mg/mL) Concentrado para solución para perfusión
Nro de registro: BE-XXXXX



FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO

STELARA® 130mg/26mL (5 mg/mL)
Ustekinumab
Concentrado para solución para perfusión
Vía intravenosa

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Ustekinumab 130mg/26mL (5mg/mL)
Excipientes c.s.p.

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

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

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

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 TNF-alfa o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Posología y forma de administración

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

Posología

Enfermedad de Crohn

El tratamiento con STELARA® se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para perfusión se compone del número de viales de STELARA® 130mg/26mL (5mg/mL) indicado en la Tabla 1 (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* para su preparación).

Specialist: YBD

MAF revision: DM
QC: KY

HA approval date

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

Tabla 1: Administración intravenosa inicial de STELARA®

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada ^a	Número de viales de STELARA® 130mg/26mL (5 mg/mL)
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Aproximadamente 6 mg/kg

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

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® para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en niños menores de 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

STELARA® 130mg/26mL (5 mg/mL) es para administrar por vía intravenosa exclusivamente. Se debe administrar durante al menos una hora. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes 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.

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 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 presentaran 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

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia post-comercialización, 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 y neumonía eosinofílica durante el uso postautorización de ustekinumab. Las presentaciones clínicas incluían tos, disnea e infiltrados

intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Los desenlaces 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*).

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 los estudios de la enfermedad de Crohn, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA®. 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, 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.

Contenido de sodio

STELARA® contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esto es esencialmente “exento de sodio”. No obstante, STELARA® se diluye en una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0.9%). Esto se debe tener en cuenta para pacientes que sigan una dieta con control del sodio (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que STELARA® (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 III 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. En pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, la farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα.

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 los estudios de la enfermedad de Crohn, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de STELARA®. (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.

Specialist: YBD

MAF revision: DM
QC: KY

HA approval date

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

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

Se desconoce si ustekinumab se excreta en la leche materna humana. Estudios con animales han mostrado excreción de ustekinumab en concentraciones bajas en la leche materna. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con STELARA® 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*).

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, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría fueron consideradas como leves y no fue necesario interrumpir el tratamiento de estudio. La reacción adversa más grave que ha sido notificada con STELARA® 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 y enfermedad de Crohn. No se identificaron nuevos problemas de seguridad en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 2 años.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 5884 pacientes (4135 con psoriasis y/o artritis psoriásica y 1749 con enfermedad de Crohn) de 12 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 (4105 y 2846 pacientes, respectivamente, con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn) y la exposición durante al menos 4 o 5 años (1482 y 838 pacientes con psoriasis, respectivamente).

La Tabla 2 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, así como las

reacciones adversas notificadas en la experiencia 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 ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia: Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis. Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección 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.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito. Poco frecuentes: Psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné. Raras: Dermatitis exfoliativa.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgias, artralgia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: Cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, pacientes con artritis psoriásica y pacientes con enfermedad de Crohn, la tasa de infecciones fue de 1.38 por paciente-año de seguimiento en los tratados con ustekinumab y de 1.35 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0.03 por paciente-año de seguimiento en los enfermos tratados con ustekinumab (27 infecciones graves en 829 paciente-años de seguimiento) y de 0.03 en los tratados con placebo (11 infecciones graves en 385 paciente-años

Specialist: YBD

MAF revision: DM
 QC: KY

HA approval date

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

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 y enfermedad de Crohn, representando 10953 paciente-años de exposición, en 5884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 0.99 años; 3.2 años para los ensayos de psoriasis, 1.0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0.6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. La tasa de infecciones fue de 0.91 por paciente-año de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0.02 por paciente-año de seguimiento entre los enfermos tratados con ustekinumab (178 infecciones graves en 10953 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en absceso anal, celulitis, neumonía, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones víricas.

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

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0.12 por 100 paciente-años de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0.26 en los que recibieron placebo (1 paciente en 385 paciente-años de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0.48 por 100 paciente-años de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 829 paciente-años de seguimiento) frente a 0.52 en los tratados con placebo (2 pacientes en 385 paciente-años de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, representando 10935 paciente-años de exposición, en 5884 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1.0 años; 3.2 años para los ensayos de psoriasis, 1.0 año para los ensayos de artritis psoriásica y 0.6 años para los ensayos de enfermedad de Crohn. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no-melanoma en 58 pacientes de 10935 paciente-años de seguimiento (incidencia de 0.53 por 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en los pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0.87 [intervalo de confianza del 95 %: 0.66; 1.14], ajustado por edad, sexo y raza). Los tumores malignos más frecuentemente observados, distintos al cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, colorrectal y mama. La incidencia de cáncer de piel no-melanoma era 0.49 por cada 100 paciente-años de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (53 pacientes en 10919 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (4:1) es comparable con el ratio esperado en la población general (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*).

Reacciones de hipersensibilidad y a la perfusión

En los estudios de inducción de la enfermedad Crohn, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la perfusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2.4 % de los 466 pacientes tratados con placebo y el 2.6 % de los 470 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la perfusión o en la hora siguiente.

Specialist: YBD

MAF revision: DM
QC: KY

HA approval date

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

Producto:
STELARA® 130mg/26mL (5mg/mL) Concentrado para solución para perfusión
Nro de registro: BE-XXXXX

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos de 12 años en adelante con psoriasis en placas
Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en un estudio de fase 3 en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad hasta 60 semanas. En este estudio, las reacciones adversas notificadas fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia: farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe.

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 IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleukinas humanas (IL)-12 e IL-23.

Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citoquinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células natural Killer (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T helper 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T helper 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

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

Specialist: YBD

MAF revision: DM
QC: KY

HA approval date

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

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

Inmunización

Durante el período de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con STELARA® 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

Enfermedad de Crohn

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

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

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

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 3). 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 3: Inducción de la Respuesta Clínica y la Remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dosis de ustekinumab recomendada N = 249	Placebo N = 209	Dosis de ustekinumab recomendada N = 209
Remisión Clínica, semana 8	18 (7.3 %)	52 (20.9 %) ^a	41 (19.6 %)	84 (40.2 %) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 6	53 (21.5 %)	84 (33.7 %) ^b	60 (28.7 %)	116 (55.5 %) ^a
Respuesta Clínica (100 puntos), semana 8	50 (20.2 %)	94 (37.8 %) ^a	67 (32.1 %)	121 (57.9 %) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27.1 %)	101 (40.6 %) ^b	66 (31.6 %)	106 (50.7 %) ^a
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30.4 %)	109 (43.8 %) ^b	81 (38.8 %)	135 (64.6 %) ^a

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

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

* Fracasos a tratamientos anti-TNF α

** Fracasos a tratamientos convencionales

^a p < 0.001

^b p < 0.01

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

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 4).

Tabla 4: Mantenimiento de la Respuesta Clínica y la Remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129 [†]
Remisión Clínica	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Respuesta Clínica	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Remisión Clínica Sin Corticosteroides	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Remisión Clínica en pacientes:			
en remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
incorporados desde el estudio CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
que no han recibido tratamiento anti-TNFα anteriormente	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
incorporados desde el estudio CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

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

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

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

[‡] Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNFα

[§] Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFα

^a p < 0.01

^b p < 0.05

^c valor nominal estadísticamente significativo (p < 0.05)

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41.4 % de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50.5 % de los pacientes logró una respuesta clínica y siguieron recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68.1 %) y alcanzó la remisión (50.2 %) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la 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.

Specialist: YBD

MAF revision: DM
 QC: KY

HA approval date

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

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 pacientes que se incorporaron a la extensión del estudio, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 92, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales

Endoscopia

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

Respuesta en cuanto a las 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 92.

Inmunogenicidad

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

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 (ver sección *Posología y forma de administración* para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con enfermedad de Crohn, después de la dosis intravenosa de inducción recomendada, la mediana de la concentración sérica máxima de ustekinumab, observada 1 hora después de la perfusión, fue de 126.1 µg/ml.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1.99 y 2.34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0.09 mg/kg y 4.5 mg/kg.

Poblaciones especiales

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

No se han realizado ensayos específicos con ustekinumab intravenoso en pacientes de edad avanzada o pediátricos.

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

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 ó IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/mL de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del

Producto:
STELARA® 130mg/26mL (5mg/mL) Concentrado para solución para perfusión
Nro de registro: BE-XXXXX

CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ó 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 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

Edetato disódico
L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidrato
L-metionina
Polisorbato 80
Sacarosa
Agua para inyección

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. STELARA® se debe diluir exclusivamente con una solución de 9 mg/ml (0.9 %) de cloruro sódico. STELARA® no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

Periodo de validez

No utilice este medicamento después de la fecha de expira que aparecer en la etiqueta y en el envase exterior. La fecha de expira es el último día del mes que se indica.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto reconstituido durante 8 horas a una temperatura de 15-25 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, salvo que el método de dilución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el medicamento se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza de esta

Specialist: YBD

MAF revision: DM
QC: KY

HA approval date

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

Producto:
STELARA® 130mg/26mL (5mg/mL) Concentrado para solución para perfusión
Nro de registro: BE-XXXXX



manera, los tiempos y las condiciones de conservación del producto reconstituido son responsabilidad del usuario.

Precauciones especiales de conservación

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Conservar en refrigeración de 2°C–8°C. No congelar.
Conservar el vial en el envase para protegerlo de la luz.
Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección *Periodo de validez*.

Naturaleza y contenido del envase

Caja conteniendo un vial de vidrio tipo I de 30 ml con un tapón de caucho butilo recubierto.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Dilución

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

1. Calcular la dosis y el número de viales de STELARA® necesarios en función del peso del paciente (ver sección *Posología y forma de administración*, Tabla 1). Cada vial de 26 ml de STELARA® contiene 130 mg de ustekinumab. Utilizar únicamente viales enteros de STELARA®.
2. Extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml (0.9 %) de cloruro sódico de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de STELARA® que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada vial de STELARA® necesario: para 2 viales, desechar 52 ml; para 3 viales, desechar 78 ml, para 4 viales, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de STELARA® de cada vial necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de su administración. No utilizar si se detectan partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
5. Administrar la solución diluida a lo largo de un período mínimo de una hora. Una vez diluida, se debe completar la perfusión dentro de las ocho horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.

Specialist: YBD

HA approval date

MAF revision: DM
QC: KY

PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es

Producto:
STELARA® 130mg/26mL (5mg/mL) Concentrado para solución para perfusión
Nro de registro: BE-XXXXX



6. Utilizar únicamente un sistema de infusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0.2 micrómetros).
7. Cada vial es de un solo uso y el medicamento que no se utilice se debe desechar de conformidad con las normativas locales.

FABRICANTE

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

VERSION DEL TEXTO DE REFERENCIA

EUPI Noviembre 2018

Specialist: YBD
HA approval date

MAF revision: DM
QC: KY
PE_USTE_INJsol_130mg_PI_EUPI Nov 18_V2.0+D_es