

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

STELARA solución inyectable 45 mg
Ustekinumab

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de IgG1n con un peso molecular aproximado de 148.600 daltons. Ustekinumab se produce por una variedad de células recombinantes cultivada por perfusión continua y se purifica por una serie de pasos que incluye medidas para dejar inactivo y eliminar los virus.

STELARA se encuentra disponible en la siguiente presentación:

Vial de uso único:

45 mg / 0,5 mL

Para excipientes, ver Sección 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLINICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placa:

STELARA está indicado para:

El tratamiento de la psoriasis de placa moderada a severa en adultos en quienes ha fallado la respuesta, está contraindicado, o son intolerantes a otras terapias sistémicas incluyendo ciclosporina, metotrexato y PUVA

4.2. Posología y Método de Administración

STELARA se administra por inyección subcutánea.

La posología recomendada de STELARA es 45 mg administrada en la Semana 0 y 4, luego cada 12 semanas de ahí en adelante. De manera alternativa, se pueden emplear 90 mg en pacientes con un peso corporal superior a 100 kg.

Se debe considerar discontinuar el tratamiento en pacientes que no respondan con 28 semanas de tratamiento.

Consideración General para la Administración

STELARA se propone para el uso bajo la orientación y supervisión de un médico. Un paciente se puede auto-inyectar con STELARA si el médico lo considera apropiado y con el seguimiento médico necesario, después de la capacitación necesaria en la técnica de inyección subcutánea.

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

Las instrucciones integrales para la administración de STELARA están en el Folleto de Información al Paciente. Se debe instruir a los pacientes para que se inyecten la cantidad total de STELARA según las instrucciones en el prospecto de información al paciente.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Infecciones activas clínicamente importantes (ej. Tuberculosis activa)

4.4 Advertencias Especiales y Precauciones especiales para su uso

Infecciones

- STELARA es un inmunosupresor selectivo y puede tener el potencial de aumentar el riesgo de infecciones y reactivar infecciones latentes.
- En estudios clínicos, se observaron infecciones bacterianas, fúngicas, y virales serias en pacientes que recibieron STELARA.
- STELARA no debe administrarse a pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución al considerar el uso de STELARA en pacientes con una infección crónica o una historia de infección recurrente.
- Con anterioridad al inicio del tratamiento con STELARA, se debe evaluar a si el paciente padece tuberculosis. STELARA no debe suministrarse a pacientes con tuberculosis activa. Se debe iniciar el tratamiento de infección de tuberculosis latente antes de administrar STELARA. Se debe considerar además la terapia anti-tuberculosa con anterioridad al inicio de STELARA en pacientes con una historia de tuberculosis latente o activa en quienes no puede confirmarse un adecuado curso de tratamiento. Los pacientes que reciben STELARA deben ser monitoreados minuciosamente por signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.
- Se debe instruir a los pacientes que busquen asesoramiento médico si ocurren signos o síntomas que indiquen una infección. Si un paciente desarrolla una infección seria, se debe monitorear minuciosamente al paciente y no se debe administrar STELARA hasta que se resuelva la infección (ver Sección 4.8).

Tumores malignos

- STELARA es un inmunosupresor selectivo. Los agentes inmunosupresores, tienen el potencial de aumentar el riesgo de malignidad. Algunos pacientes que recibieron STELARA en estudios clínicos desarrollaron malignidades cutáneas y no cutáneas (ver Sección 4.8).
- STELARA no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de cáncer. Se debe tener precaución al momento de considerar el uso de STELARA en pacientes con una historia de cáncer o cuando se considere el tratamiento en pacientes que desarrollen cáncer.

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, de debe discontinuar la administración de STELARA inmediatamente e iniciar un tratamiento apropiado (ver Sección 4.8)

Vacunaciones

- Se recomienda que las vacunas virales vivas o bacterianas vivas no se administren concurrentemente con STELARA.
- Los pacientes que reciben STELARA pueden recibir vacunas inactivadas o no vivas.

Inmunosupresión

- La seguridad y eficacia de STELARA en combinación con agentes inmunosupresores o fototerapia, no han sido evaluadas. Se debe tener precaución al considerar el uso concomitante de agentes inmunosupresores y STELARA o cuando se realice una transición desde otros agentes biológicos utilizados para tratar la psoriasis.

Poblaciones Especiales

Uso en pediatría

No se han realizado estudios específicos de STELARA en pacientes pediátricos.

Uso en Pacientes Geriátricos

No se observaron diferencias relacionadas a la edad en cuanto al clearance o al volumen de distribución en estudios clínicos. No se observaron diferencias generales en eficacia y seguridad en pacientes de 65 años de edad y mayores [N= 131] que recibieron STELARA en comparación con los pacientes más jóvenes.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

4.5 Interacciones con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

- No se han realizado estudios específicos de interacción medicamentosa con STELARA (ver Sección 5.2)
- No se deben administrar vacunas vivas concurrentemente con STELARA (Ver Sección 4.4).

4.6 Embarazo y Lactancia

4.6.1 Uso durante el embarazo

No existe evidencia, a partir de estudios en animales, de teratogenicidad, defectos de nacimiento o retraso en el crecimiento en niveles de dosis de hasta aproximadamente 45 veces más que la dosis equivalente más alta diseñada para su administración en pacientes con psoriasis (ver

Sección 5.3). No obstante, los estudios reproductivos y del desarrollo en animales no siempre predicen la respuesta en humanos.

Se desconoce si STELARA puede ocasionar daño fetal cuando se lo administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. STELARA se debe administrar a una mujer embarazada solamente si el beneficio claramente supera al riesgo.

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 15 semanas después del tratamiento

4.6.2 Uso durante la lactancia

STELARA se excreta en la leche de monos lactantes a los que se administró STELARA. Se desconoce si STELARA se absorbe sistemáticamente luego de la ingestión. Debido a que muchos medicamentos e inmunoglobulinas se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas en lactantes por parte de STELARA, se debe tomar una decisión sobre discontinuar la lactancia o discontinuar el medicamento.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinarias

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir y el uso de maquinarias.

4.8 Efectos Indeseables

Experiencia en Estudios Clínicos sobre Psoriasis

Los datos de seguridad que se describen más abajo reflejan la exposición a STELARA en 3 estudios adecuados y bien controlados de 2266 pacientes, incluyendo 1.970 expuestos durante al menos 6 meses y 1285 expuestos durante al menos 1 año, y 373 durante al menos 18 meses.

Se informaron las siguientes reacciones adversas serias:

- Infecciones serias
- Malignidades

Las reacciones adversas más comunes (> 10 %) en porciones controladas e incontroladas de estudios clínicos de psoriasis con STELARA fueron nasofaringitis e infección del tracto respiratorio superior. La mayoría se consideraron leves y no necesitaron la discontinuación del medicamento.

La Tabla 1 proporciona un resumen de Reacciones Adversas de la Droga en los estudios clínicos de psoriasis. Las reacciones adversas de la droga están clasificadas por frecuencia, utilizando la siguiente convención:

Muy común ($\geq 1 / 10$),

Común (frecuente) ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$),

No Común (poco frecuente) ($\geq 1 / 1.000$, $< 1 / 100$),

Muy poco frecuente ($> 1 / 10.000$, $< 1 / 1.000$)

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

Tabla 1 RESUMEN DE ADRs EN ESTUDIOS CLÍNICOS DE PSORIASIS

Infecciones e infestaciones	Muy común: infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis. Comunes: Celulitis, infección viral del tracto respiratorio superior. No común: Muy poco comunes:
Trastornos psiquiátricos	Muy común: Común: Depresión No común: Muy poco común:
Trastornos del sistema nervioso	Muy común: Común: Mareo, dolor de cabeza No común: Muy poco común:
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Muy común: Común: dolor faringolaríngeo, congestión nasal. No común: Muy poco común:
Trastornos gastrointestinales	Muy común: Común: Diarrea No común: Muy poco común:
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común: Común: Prurito No común: Muy poco común:
Trastornos óseos, musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy común: Común: Dolor de espalda, mialgia No común: Muy poco común:
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Muy común: Común: Fatiga, eritema en el lugar de la inyección. No Común: Reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo dolor, hinchazón, prurito, induración, hemorragia, hematoma e irritación) Muy Poco común:

Infecciones

En estudios controlados de pacientes con psoriasis, los porcentajes de infección o infección seria fueron similares entre los pacientes tratados con STELARA y aquéllos tratados con placebo. En el período controlado con placebo de estudios clínicos de pacientes con psoriasis, el porcentaje de infección fue de 1,39 por paciente - año de seguimiento en pacientes tratados con STELARA, y de 1,21 por paciente -año de seguimiento en pacientes tratados con placebo. Las infecciones serias ocurrieron en el 0,01 por pacientes - año de seguimiento en pacientes tratados con STELARA (5 infecciones serias en 407 pacientes – años de seguimiento) y 0,02 por paciente -

STELARA

Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

año de seguimiento en pacientes tratados con placebo (3 infecciones serias en 177 pacientes – años de seguimiento) (ver Sección 4.4).

En las partes controladas y no controladas de los estudios clínicos de psoriasis, el porcentaje de infección fue de 1,24 por paciente – año de seguimiento en pacientes tratados con STELARA. La incidencia de infecciones serias fue de 0,01 por paciente – año de seguimiento en pacientes tratados con STELARA (24 infecciones serias en 2.251 pacientes – año de seguimiento) e incluyeron celulitis, diverticulitis, osteomielitis, infecciones virales, gastroenteritis, neumonía, e infecciones del tracto urinario.

En estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron concomitantemente tratados con isoniazida no desarrollaron tuberculosis.

Tumores malignos

En el período controlado con placebo de estudios clínicos de psoriasis, la incidencia de malignidades excluyendo el cáncer de piel no melanoma fue de 0,25 por 100 pacientes – año de seguimiento para pacientes tratados con STELARA (1 paciente en 406 pacientes – años de seguimiento) en comparación con el 0,57 por 100 pacientes – años de seguimiento para pacientes tratados con placebo (1 paciente en 177 pacientes – años de seguimiento).

La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue de 0,74 por 100 pacientes – años de seguimiento para pacientes tratados con STELARA (3 pacientes en 406 pacientes – años de seguimiento) en comparación con el 1,13 por 100 pacientes tratados con placebo (2 pacientes en 176 pacientes – años de seguimiento).

En las partes controladas y no controladas de estudios clínicos de psoriasis, la incidencia de malignidades excluyendo el cáncer de piel no melanoma fue de 0,36 por 100 pacientes – años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA (8 pacientes en 2.249 pacientes – años de seguimiento) e incluyeron cáncer de mama, colon, cabeza y cuello, riñón, próstata, y tiroides. El porcentaje de malignidades informadas en pacientes tratados con STELARA fue comparable con el porcentaje esperado en la población general (relación de incidencia estandarizada = 0,68 [intervalo de confianza del 95%: 0,29, 1,34]). La incidencia del cáncer de piel no melanoma fue de 0,80 por 100 pacientes – años de seguimiento para los pacientes tratados con STELARA (18 pacientes en 2.245 pacientes – años de seguimiento).

Reacciones de Hipersensibilidad

En estudios clínicos de STELARA, se han observado rash y urticaria cada una en < 2% de los pacientes.

Inmunogenicidad

Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con STELARA desarrollaron anticuerpos para ustekinumab, los cuales por lo general fueron de baja titulación. No se observó correlación aparente de desarrollo de anticuerpo con reacciones en el lugar de la inyección. La eficacia tendió a ser menor en pacientes positivos para anticuerpos para STELARA; sin embargo, la positividad del anticuerpo no excluye una respuesta clínica.

4.9 Sobredosis

Dosis únicas de hasta 4,5 mg/ kg se han administrado de manera intravenosa en estudios clínicos sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda el monitoreo del

paciente por cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y el inicio de tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Código ATC: L04AC05

Mecanismo de acción

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

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

Efectos fármacodinámicos

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

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

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

STELARA Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

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

Eficacia clínica

La seguridad y eficacia de STELARA se evaluó en 2 estudios Fase 3, multicéntricos, randomizados, a doble ciego, con control de placebo en pacientes con psoriasis en placa moderada a severa (PHOENIX 1 y PHOENIX 2). Se reclutó a un total de 1996 pacientes en estos estudios. No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de STELARA luego de 18 meses.

Los estudios reclutaron a adultos (≥ 18 años de edad) con psoriasis en placa crónica (> 6 meses), con un compromiso del área de superficie corporal mínima (BSA) del 10% y puntuación PASI ≥ 12 y que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia. Los pacientes con psoriasis pustular, eritrodérmica o eruptiva, fueron excluidos de los estudios. No se permitieron terapias antipsoriasis concomitantes durante el estudio con la excepción de corticosteroides tópicos de baja potencia en el rostro y la ingle luego de la semana 12.

La PASI es una puntuación compuesta que evalúa la fracción del área de la superficie comprometida con psoriasis y la severidad de cambios psoriásicos dentro de las regiones afectadas (dureza/grosor de la placa, eritema y descamación). Las puntuaciones numéricas PASI oscilan entre 0 y 72, representando las puntuaciones más altas la enfermedad más severa.

Los pacientes que logran una mejoría $\geq 75\%$ en PASI desde la admisión (PASI 75) fueron considerados respondedores PASI 75. Los pacientes randomizados originalmente a STELARA que fueron respondedores PASI tanto en la semana 28 como también en la 40 fueron considerados respondedores PASI 75 a largo plazo. Los pacientes que lograron $\geq 90\%$ en PASI desde la admisión (PASI 90) fueron considerados respondedores PASI 90 y los pacientes con $\geq 50\%$ en PASI desde la admisión (PASI 50) fueron considerados respondedores PASI 50. Los pacientes que lograron una mejoría $\geq 50\%$ pero menor que 75% en PASI desde la admisión fueron considerados respondedores parciales. Los pacientes con una mejoría del $<50\%$ en PASI desde la admisión fueron considerados no respondedores.

Otras evaluaciones de eficacia clave incluyeron:

- La Evaluación Global del Médico (PGA), una escala de 6 categorías: 0= curado, 1= mínimo, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = marcado y 5 = severo, que indica la evaluación general de la psoriasis por parte del médico, concentrándose en la dureza/grosor de la placa, eritema y descamación. La PGA se evaluó en PHOENIX 1 y 2.
- Índice de Calidad de Vida Dermatológico (DLQI), un instrumento de la calidad de vida específicamente dermatológico diseñado para evaluar el impacto de la enfermedad en la calidad de vida de un paciente. Las puntuaciones DLQI oscilan entre 0 y 30, representando una puntuación más baja una mejor calidad de vida. Una disminución de 5 en la puntuación DLQI a partir de la admisión se considera una mejoría clínicamente significativa. La DLQI fue evaluada PHOENIX 1 y 2.

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

-
- El SF-36, un cuestionario sobre salud que consiste en escalas de múltiples ítems que miden 8 conceptos sobre salud. El SF-36 proporciona puntuaciones compuestas que brindan una medición del impacto de la enfermedad sobre el estado de la salud física y mental. Las puntuaciones SF-36 más altas indican una mejor calidad de vida. El SF-36 se evaluó en PHOENIX 1.
 - Índice de Severidad de Psoriasis Ungueal (NAPSI), una puntuación evaluada por el médico que mide la severidad de la complicación de las uñas. La escala consta de 4 componentes de la enfermedad de la matriz ungueal y 4 componentes de la enfermedad del lecho ungueal con puntuaciones de 0 a 8, representando las puntuaciones más bajas la enfermedad más leve. El NAPSI se evaluó en PHOENIX 1.
 - La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), una herramienta de autoevaluación desarrollada para evaluar las mediciones psicológicas en pacientes con dolencias físicas. Consta de 2 sub-escalas, una que mide la ansiedad (escala A) y una que mide la depresión (escala D), las cuales se califican en forma separada. Las puntuaciones HADS más bajas corresponden a un deterioro psicológico menor. La HADS se evaluó en PHOENIX 2.
 - El Cuestionario de las Limitaciones del Trabajo (WLQ), un cuestionario auto-administrado de 25 ítems que se utilizó para medir el impacto de las condiciones de salud crónicas sobre el rendimiento laboral y productividad laboral entre la población empleada. El WLQ evalúa cuatro aspectos del trabajo y la productividad: Demandas Físicas, Administración del Tiempo, Demanda Mental-Interpersonal y Demanda de Resultados. Las 4 sub-escalas oscilan entre 0 y 100 siendo la puntuación más baja indicadora de menores limitaciones laborales. El WLQ se evaluó en PHOENIX 2.
 - La Escala Visual Análoga de Prurito, utilizada para evaluar la severidad de la picazón al momento de la evaluación. El prurito se evalúa utilizando una línea horizontal de 10 cm, o una Escala Visual Análoga (VAS), representando el rango de severidad de la picazón, o una Escala Visual Análoga (VAS), que representa el rango de severidad de la picazón, de 0 (sin picazón) a 10 (picazón severa). La VAS de Prurito se evaluó en PHOENIX 1.

PHOENIX 1

PHOENIX 1 evaluó la seguridad y eficacia de STELARA contra el placebo en 766 pacientes con psoriasis en placa y la eficacia de cada dosificación de 12 semanas para pacientes que fueron respondedores PASI 75.

Los pacientes randomizados a STELARA recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las Semanas 0 y 4 y continuaron con la misma dosis cada 12 semanas. Los pacientes randomizados para recibir placebo en las Semanas 0 y 4 fueron cruzados para recibir STELARA (ya sea 45 mg o 90 mg) en las Semanas 12 y 16 seguidos con dosificación cada 12 semanas.

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

Dosis de mantenimiento (cada 12 semanas)

A fin de evaluar el beneficio terapéutico de la dosificación de mantenimiento, los pacientes originalmente randomizados a STELARA que fueron respondedores PASI 75 tanto en la Semana 28 como en la Semana 40 fueron re-randomizados para recibir la dosis de mantenimiento con STELARA cada 12 semanas o placebo (es decir, discontinuación del tratamiento). Los pacientes que fueron re-randomizados a placebo en la Semana 40 reiniciaron STELARA en su régimen de dosificación original cuando experimentaron al menos un 50% de pérdida de su mejoría PASI obtenida en la Semana 40.

Ajuste de la Dosis (cada 8 semanas)

En la Semana 28, los pacientes que fueron no respondedores discontinuaron el tratamiento y a los pacientes que fueron respondedores parciales se les ajustó la dosificación cada 8 semanas. A los respondedores PASI 75 en la Semana 28 que se volvieron respondedores parciales o no respondedores en la Semana 40 se les ajustó la dosificación cada 8 semanas. Se les realizó el seguimiento a todos los pacientes durante hasta 76 semanas luego de la primera administración del tratamiento del estudio.

PHOENIX 2

PHOENIX 2 evaluó la seguridad y eficacia de STELARA contra el placebo en 1230 pacientes con psoriasis en placa. Los pacientes randomizados a STELARA recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las Semanas 0 y 4 seguidas por una dosis adicional en la Semana 16. Los pacientes randomizados para recibir placebo en las Semanas 0 y 4 fueron cruzados para recibir STELARA (ya sea 45 mg o 90 mg) en las Semanas 12 y 16 seguidos con dosificación cada 12 semanas.

Ajuste de la Dosis (cada 8 semanas)

En la Semana 28, los pacientes que fueron no respondedores discontinuaron el tratamiento y los pacientes que fueron respondedores parciales fueron re-randomizados para continuar la dosis cada 12 semanas o cambiar a la dosis cada 8 semanas.

A los respondedores PASI 75 en la Semana 28 que se volvieron respondedores parciales o no respondedores en la Semana 40 se les ajustó la dosificación cada 8 semanas.

Se les realizó el seguimiento a todos los pacientes durante hasta 52 semanas luego de la primera administración del agente del estudio.

Características basales de la enfermedad: PHOENIX 1 y 2

Las características basales de la enfermedad a lo largo del PHOENIX 1 y 2 fueron similares (Tabla 2).

Tabla 2 Características Basales de la Enfermedad

	PHOENIX 1		PHOENIX 2	
	Placebo N= 255	STELARA N= 511	Placebo N= 410	STELARA N= 820
Pacientes randomizados en la Semana 0				
BSA Promedio	22,0	21,0	20,0	21,0
BSA ≥ 20%	145 (57%)	276 (54%)	217 (53%)	445 (54%)
PASI Promedio	17.80	17.40	16.90	17.60
PASI ≥ 20%	91 (36%)	169 (33%)	133 (32%)	300 (37%)
PGA notable o severo	112 (44%)	223 (44%)	160 (39%)	328 (40%)
Historia de artritis	90 (35%)	168 (33%)	105 (26%)	200 (24%)

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

Psoriásica				
Fototerapia previa	150 (59%)	342 (67%)	276 (67%)	553 (67%)
Terapia sistémica convencional previa excluyendo biológica	142 (56%)	282 (55%)	241 (59%)	447 (55%)
Terapia convencional biológica o sistémica previa	189 (74%)	364 (71%)	287 (70%)	536 (65%)
No responde a, tiene contraindicación para, o intolerante a \geq 1la terapia convencional	139 (55%)	270 (53%)	254 (62%)	490 (60%)
No responde a, tiene contraindicación para, o intolerante a \geq 3la terapia convencional	30 (12%)	54 (11%)	66 (16%)	134 (16%)

Eficacia en el Parámetro Primario, PHOENIX 1 y 2

En ambos estudios PHOENIX 1 y PHOENIX 2, una proporción significativamente superior de pacientes randomizados al tratamiento con STELARA fueron respondedores PASI 75, en comparación con el Placebo en la Semana 12 (Tabla 3). En el estudio PHOENIX 1, el 67% y el 66% de los pacientes que recibieron 45 mg o 90 mg de STELARA, respectivamente, lograron una respuesta PASI 75 en la Semana 12 en comparación con el 3% de los pacientes que recibieron placebo. En el estudio PHOENIX 2, el 67% y el 76% de los pacientes que recibieron 45 mg o 90 mg de STELARA, respectivamente, lograron una respuesta PASI 75 en la Semana 12 en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo.

Los 3 componentes de PASI (grosor/dureza de la placa, eritema, descamación) contribuyeron comparablemente con la mejoría en PASI.

La eficacia de STELARA fue significativamente superior ($p < 0,001$) al placebo en todos los subgrupos, definida por la demografía basal, las características clínicas de la enfermedad (incluso pacientes con una historia de artritis psoriásica) y uso de medicación previa.

Mientras que la farmacocinética sugirió una tendencia hacia CL/F más alta en pacientes con diabetes, no se observó un efecto consistente sobre la eficacia.

Otras medidas de eficacia en la Semana 12

En PHOENIX 1 y en PHOENIX 2, en comparación con placebo, proporciones significativamente superiores de pacientes randomizados a 45 o 90 mg de STELARA lograron una puntuación PGA mínima o curada, y proporciones significativamente superior de pacientes randomizados a 45 o 90 mg de STELARA fueron respondedores PASI 90 y PASI 50 en la Semana 12 (Tabla 3). En el estudio PHOENIX 1, el 59 y 61% de los pacientes con 45 mg y 90 mg de STELARA, respectivamente, lograron puntuaciones PGA mínimas o curadas en comparación con 4% de los pacientes tratados con placebo. En el PHOENIX 2, el 68% y 73% de los pacientes que reciben 45 o 90 mg de STELARA, respectivamente, tuvieron puntuaciones PGA mínimas o curadas en comparación con el 5% de los pacientes con placebo. En PHOENIX 1, PASI 90 se logró en el 42% y 37% de los pacientes tratados con 45 mg y 90 mg de STELARA, respectivamente, en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo. En PHOENIX 2, el porcentaje de pacientes que logró PASI 90 fue 42% en el grupo con 45 mg de STELARA, el 51% en el grupo con 90 mg de STELARA y 1% en el grupo con placebo.

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

El porcentaje de pacientes que logró PASI 50 en PHOENIX 1 fue de 84% y 86% en los grupos con 45 mg y 90 mg de STELARA, respectivamente, en comparación con 10% en el grupo con placebo. De manera similar, el 84% de los pacientes tratados con 45 mg de STELARA, el 89 % de pacientes tratados con 90 mg de STELARA y el 10% de pacientes tratados con placebos lograron PASI 50 en PHOENIX 2 (Tabla 3).

Tabla 3 – Parámetros clave de psoriasis – PHOENIX 1 y PHOENIX 2

Semana 12						
	PHOENIX 1			PHOENIX 2		
	Placebo	STELARA		Placebo	STELARA	
		45 mg	90 mg		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados en la Semana 0	255	255	256	410	409	411
Respuesta PASI 50 ^a	26 (10%)	213 (84%)	220 (86%)	41 (10%)	342 (84%)	367 (89%)
Respuesta PASI 75 ^a	8 (3%)	171 (67%)	170 (66%)	15 (4%)	273 (67%)	311 (76%)
Respuesta PASI 90 ^a	5 (2%)	106 (42%)	94 (37%)	3 (1%)	173 (42%)	209 (51%)
PGA de Curado o Mínimo ^{a,b}	10 (4%)	151 (59%)	156 (61%)	18 (4%)	277 (68%)	300 (73%)
Respuesta PASI por peso						
≤ 100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Respuesta PASI 75	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)
> 100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Respuesta PASI 75	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)
PGA de Curado o Mínimo por peso						
≤ 100 kg						
N	166	168	164	290	297	289
Respuesta PGA ^b	7 (4%)	108 (64%)	103 (63%)	14 (5%)	220 (74%)	216 (75%)
> 100 kg						
N	89	87	92	120	112	121
Respuesta PGA ^b	3 (3%)	43 (49%)	53 (58%)	4 (3%)	57 (51%)	84 (69%)
Semana 28						
	PHOENIX 1			PHOENIX 2		
	STELARA			STELARA		
	45 mg	90 mg		45 mg	90 mg	
N	250	243		397	400	

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

Respuesta PASI				
Respuesta PASI 50	228 (91%)	234 (96%)	369 (93%)	380 (95%)
Respuesta PASI 75	178 (71%)	191 (79%)	276 (70%)	314 (79%)
Respuesta PASI 90	123 (49%)	135 (56%)	178 (45%)	217 (54%)
PGA de Curado o Mínimo ^b	146 (58%)	160 (66%)	241 (61%)	279 (70%)
Respuesta PASI 75 por peso				
≤ 100 kg				
N	164	153	287	280
Respuesta PASI 75	130 (79%)	124 (81%)	217 (76%)	226 (81%)
> 100 kg				
N	86	90	110	119
Respuesta PASI 75	48 (56%)	67 (74%)	59 (54%)	88 (74%)
PGA de Curado o Mínimo por peso				
≤ 100 kg				
N	164	153	287	280
Respuesta PGA ^b	106 (65%)	106 (69%)	194 (67%)	207 (74%)
> 100 kg				
N	86	90	110	119
Respuesta PGA	40 (47%)	54 (60%)	49 (45%)	71 (60%)
^a p < 0,001 para 45 mg o 90 mg en comparación con placebo				
^b información corregida luego de la inspección EMEA.				

ACCEPT

Además, un estudio multicéntrico, randomizado, simple ciego y con control activo (ACCEPT) comparó la seguridad y eficacia de ustekinumab y etanercept en pacientes de 18 años de edad y más con psoriasis en placa crónica (> 6 meses) con una complicación BSA mínima del 10%, puntuación PASI ≥ 12, puntuación de la Evaluación Global del Médico (PGA) ≥ 3, que eran candidatos para fototerapia o terapia sistémica y que habían tenido una respuesta inadecuada, intolerancia o contraindicación a la ciclosporina, metotrexato o terapia PUVA. Un total de 903 pacientes fueron reclutados en el estudio.

El ensayo ACCEPT comparó la eficacia de ustekinumab con etanercept y evaluó la seguridad de ustekinumab y etanercept en pacientes con psoriasis severa a moderada. La parte con control activo del estudio fue desde la Semana 0 a la Semana 12, durante la cual los pacientes fueron randomizados para recibir etanercept (50 mg dos veces a la semana), 45 mg de ustekinumab en las Semanas 0 y 4, o 90 mg de ustekinumab en las Semanas 0 y 4. Este ensayo fue impulsado a fin de evaluar la superioridad de cada dosis de ustekinumab con etanercept en el parámetro primario de la proporción de pacientes que logró un PASI 75 en la semana 12.

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

Proporciones significativamente superiores de sujetos tratados con 45 mg de ustekinumab (67%; $p = 0.012$) o 90 mg (74%; $p < 0.001$) fueron respondedores PASI 75 en la Semana 12 en comparación con el grupo de etanercept (57%). Una respuesta PASI 90 se observó en el 36% y 45% de los pacientes en los grupos con 45 mg y 90 mg de ustekinumab, respectivamente, en comparación con el 23% de pacientes que recibieron etanercept ($p < 0,001$ para cada comparación contra etanercept). Se observó una respuesta PASI 100 en el 12% y 21% de pacientes en los grupos con 45 mg y 90 mg de ustekinumab, respectivamente, en comparación con el 6% de pacientes que recibieron etanercept (Tabla 12). Asimismo, una proporción más grande de pacientes en los grupos de tratamiento con 45 mg y 90 mg de ustekinumab lograron una puntuación PAG de “curado” o “mínimo” (65% y 71%, respectivamente) en comparación con los pacientes en el grupo de tratamiento con etanercept (49%) ($p < 0,001$ para cada comparación contra etanercept).

En los análisis pre-especificados de eficacia por peso corporal en ACCEPT, resultó evidente una respuesta de la dosis mínima a ustekinumab en pacientes ≤ 100 kg. En pacientes que pesaban >100 kg, se observaron porcentajes de respuestas PASI 75 más altos con la dosificación de 90 mg en comparación con la dosificación de 45 mg, y proporciones más altas de pacientes que recibieron la dosificación de 90 mg tuvieron puntuaciones PGA de curado o mínimo en comparación con los pacientes que recibieron la dosificación de 45 mg (Tabla 12).

Tabla 12 Parámetros clave de psoriasis en la Semana 12: ACCEPT			
	ACCEPT		
	Etanercept (50mg dos veces a la semana)	Ustekinumab (semana 0 y semana 4)	
		45 mg	90 mg
Pacientes randomizados	347	209	347
RESPUESTA PASI			
Respuesta PASI 50	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Respuesta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Respuesta PASI 90	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
Respuesta PASI 100	22 (6%)	25 (12%) ^c	74 (21%) ^a
PGA de curado o mínimo			
	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
RESPUESTA PASI 75 POR PESO			
≤ 100 kg	251	151	244
N	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Respuesta PASI 75			
> 100 kg			
N	96	58	103
Respuesta PASI 75	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)
PGA DE CURADO O MÍNIMO POR PESO			
≤ 100 kg			

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

N	251	151	244
Respuesta PGA	131 (52%)	110 (73%)	185 (76%)
> 100 kg			
N	96	58	103
Respuesta PGA	39 (41%)	26 (45%)	60 (58%)
RESPUESTA PASI POR CANTIDAD DE AGENTES SISTÉMICOS CONVENCIONALES INADECUADOS^g			
-al menos una terapia			
N	347	209	346
Respuesta PASI 75	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
-al menos dos terapias			
N	186	118	185
Respuesta PASI 75	94 (51%)	79 (67%) ^d	137 (74%) ^a
-al menos tres terapias			
N	52	31	47
Respuesta PASI 75	20 (38%)	17 (55%)	34 (72%)

^a p<0,001 para 45 mg o 90 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

^b p= 0,012 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

^c p= 0,020 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

^d p= 0,004 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

^e p= 0,303 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

^f p= 0,001 para 90 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

^g Los agentes sistémicos convencionales incluyen psoralen más ultravioleta A, metotrexato y ciclosporina. Los agentes sistémicos no convencionales se definen como aquellos a los cuales los pacientes han tenido una respuesta inadecuada, fueron intolerantes o tuvieron una contraindicación.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

El tiempo promedio hasta alcanzar la concentración sérica máxima (T-max) fue de 8,5 días luego de una administración única subcutánea de 90 mg en sujetos sanos. Los valores T-max promedio de ustekinumab luego de una administración única subcutánea de 45 mg o 90 mg en pacientes con psoriasis fueron comparables con aquellos observados en sujetos sanos.

La biodisponibilidad absoluta de ustekinumab luego de una administración única subcutánea fue del 57,2% en pacientes con psoriasis.

Distribución

El volumen promedio de distribución durante la fase terminal (Vz) luego de una administración intravenosa única para pacientes con psoriasis osciló de 57 a 83 mg/ kg

Metabolismo

Se desconoce la vía metabólica exacta para ustekinumab.

Eliminación

- El *clearance* sistémico promedio (CL) luego de una administración intravenosa única a pacientes con psoriasis osciló de 1,99 a 2,34 ml/ día/ kg.
- La vida media promedio ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue de aproximadamente 3 semanas en pacientes con psoriasis, oscilando de 15 a 32 días en todos los estudios de psoriasis.

Linealidad de la dosis

La exposición sistémica de ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de un modo aproximadamente proporcional a la dosis luego de una administración única intravenosa con dosis que oscilaron de 0,09 mg/ kg a 4,5 mg/ kg o luego de una administración subcutánea única con dosis que oscilaron aproximadamente de 24 mg a 240 mg en pacientes con psoriasis.

- Dosis única vs. dosis múltiples

Los perfiles de tiempo - concentración sérica de ustekinumab fueron generalmente predecibles luego de administraciones de dosis subcutánea única o múltiples. Las concentraciones séricas estables de ustekinumab se lograron en la Semana 28 luego de las dosis iniciales subcutáneas en las Semanas 0 y 4 después de dosis cada 12 semanas. La concentración mínima estable promedio osciló de 0,21 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 0,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (45 mg) y de 0,47 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a 0,49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (90 mg). No hubo acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo cuando se administró por vía subcutánea cada 12 semanas.

- Impacto del peso sobre la farmacocinética

Las concentraciones séricas de ustekinumab se vieron afectadas por el peso de los pacientes. Dentro de cada dosis (45 mg o 90 mg), los pacientes de peso más alto (> 100 mg) tuvieron concentraciones séricas promedio más bajas en comparación con aquellos pacientes de peso más bajo ≤ 100 kg). No obstante, las concentraciones séricas mínimas promedio de ustekinumab en pacientes con un peso (< 100 kg) en el grupo tratado con 90 mg fueron comparables con aquellas en pacientes con menor peso (≤ 100 kg) en el grupo tratado con 45 mg.

- Análisis Farmacocinético de la Población

En un análisis farmacocinético de la población, el *clearance* aparente (CL/ F) y el volumen aparente de distribución (V/ F) fue de 0,4564 L/d y de 15,7 L, respectivamente, y el $t_{1/2}$ fue de aproximadamente 3 semanas en pacientes con psoriasis. El CL/ F de ustekinumab no estuvo impactado por el sexo, la edad o la raza. El CL/F se vio impactado por el peso corporal, con una tendencia hacia un CL/F más alto de ustekinumab en pacientes con un peso corporal más alto. El CL/F promedio en pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente 55% más alto en comparación con pacientes con peso ≤ 100 kg. El V/F promedio en pacientes con un peso > 100 kg fue aproximadamente 37% más alto en comparación con los pacientes con un peso ≤ 100 kg.

- En un análisis farmacocinético de la población, se evaluó el efecto de las comorbilidades (historia pasada o actual de diabetes, hipertensión e hiperlipidemia) sobre la farmacocinética

de ustekinumab. La farmacocinética de ustekinumab se vio impactada por las comorbilidades de diabetes, con una tendencia hacia un CL/F más alto en pacientes con diabetes. El CL/F medio en pacientes con diabetes fue de aproximadamente 29% más alto, en comparación con pacientes sin diabetes.

- El análisis farmacocinético de la población demostró que existió una tendencia hacia un *clearance* más alto de ustekinumab en pacientes con respuesta inmunológica positiva.
 - No se han realizado estudios de interacción droga-droga específicos en sujetos sanos o pacientes con psoriasis.
 - El análisis farmacocinético de la población se exploró el efecto de los medicamentos concomitantes utilizados más frecuentemente en pacientes con psoriasis (incluso paracetamol/acetaminofen, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina, hidroclorotiazida y la vacuna contra la influenza) sobre la farmacocinética de ustekinumab y ninguno de los medicamentos concomitantes ejerció impacto significativo. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso previo de metotrexato, ciclosporina u otras terapias biológicas para el tratamiento de la psoriasis.
- No existe información farmacocinética disponible en pacientes con insuficiencia renal.
- No existe información farmacocinética disponible en pacientes con deterioro de la función hepática.
 - Ningún estudio específico se ha realizado en pacientes de edad avanzada. El análisis farmacocinético de la población indicó que no existen cambios aparentes en las estimaciones de CL/F y V/F en pacientes ≥ 65 años de edad
 - La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso del tabaco o alcohol

5.3 Datos pre-clínicos de seguridad

En los estudios de toxicidad de dosis repetida en monos cinomolgus, ustekinumab fue bien tolerado luego de dosis IV de hasta 45 mg/kg/semana, durante hasta 1 mes y luego de dosis SC dos veces por semana de hasta 45 mg/kg/ durante 6 meses. No hubo hallazgos relacionados a ustekinumab en las evaluaciones farmacológicas de seguridad cardiovascular y de inmunotoxicidad. En las evaluaciones histopatológicas no se observaron cambios pre-neoplásicos.

Los niveles de dosis en estudios llevados a cabo en animales fueron hasta aproximadamente 45 veces mayores que la dosis equivalente más alta a ser administrada en pacientes con psoriasis y causaron concentraciones séricas máximas en monos que fueron más de 100 veces mayores que las observadas en humanos.

Toxicología reproductiva

Tres estudios sobre toxicidad del desarrollo fueron realizados en monos cinomolgus. No se observaron toxicidades maternas, absorciones, partos de fetos muertos, embriotoxicidad, retrasos del desarrollo, malformaciones o defectos de nacimiento relacionados a ustekinumab, con dosis de hasta 45 mg/kg luego de la administración semanal o dos veces por semana por vía IV o SC, respectivamente. En recién nacidos de monas preñadas tratadas con ustekinumab no se observaron efectos adversos sobre el desarrollo funcional o del desarrollo y no se observaron déficits en evaluaciones de inmunotoxicidad. En un estudio sobre fertilidad masculina en monos cinomolgus no se observaron efectos relacionados a ustekinumab sobre el comportamiento en el celo, parámetros del esperma o concentraciones séricas de hormonas masculinas, luego de la administración subcutánea dos veces a la semana de ustekinumab en dosis de hasta 45 mg/kg.

Se realizó un estudio sobre toxicidad en la fertilidad femenina en ratones utilizando un anticuerpo análogo que se une a e inhibe la actividad de IL-12 e IL-23 en los ratones. La administración subcutánea dos veces a la semana del anticuerpo IL-12/23 anti-murínico fue bien tolerado en dosis de hasta 50 mg/kg y no se observaron efectos adversos sobre los parámetros de fertilidad femenina.

6 DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sucrosa
L-Histidina
Polisorbato 80
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida Útil

Observar la fecha de vencimiento en el envase externo.

6.4 Precauciones Especiales para el Almacenamiento

- Almacenar en refrigeración entre 2°C – 8°C
Almacenar en el envase original hasta el momento del uso.
- Proteger de la luz
- No congelar
- No agitar

6.5 Naturaleza y contenido del envase

STELARA se suministra como una solución estéril en un vial de vidrio (Tipo I) de uso único cerrado con un tapón recubierto.

STELARA
Solución inyectable 45 mg

JANSSEN CILAG

La solución es transparente a levemente opalescente, incolora a amarillo claro, con un pH de aproximadamente 6,0. Cada mL de STELARA contiene 90 mg de ustekinumab; 1,0 mg de L-histidina, 76 mg de sucrosa, 0,04 mg de polisorbato 80 y agua para Inyectables. STELARA no contiene conservantes.

STELARA, se encuentra disponible en una concentración de 45 mg de ustekinumab en 0,5 mL

STELARA se encuentra disponible en la siguiente presentación:

- 1 Vial de uso único

7 FECHA DE LA REVISION DEL TEXTO

24 de febrero de 2009

Fecha de aprobación del ISP: 14 de Junio de 2010