WEZLANA®

Ustekinumab 130 mg/26 mL (5 mg/mL)
Concentrado para solución para infusión
Vía Intravenosa

Elaborado en Irlanda Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 mL (5 mg/mL)

Excipientes: Sal disódica dihidrato de EDTA, L-histidina, Monoclorhidrato de L-histidina monohidratado, L-metionina, Polisorbato 80, Sacarosa, Hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y Agua para preparaciones inyectables

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ completamente humano contra la interleucina (IL)-12/23 producido en una línea celular de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Enfermedad de Crohn

WEZLANA está indicado para el tratamiento de enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada, presente pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFα o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos.

Colitis ulcerosa

WEZLANA está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos (ver Propiedades de farmacodinamia).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades de farmacodinamia

WEZLANA es un producto medicinal biosimilar.

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, 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 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 el estudio de extensión 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 el estudio de extensión hasta la semana 200.

Inmunización

Durante la extensión a largo plazo del estudio Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con ustekinumab durante por lo menos 3,5 años desarrollaron respuestas de anticuerpos similares a las vacunas de polisacáridos antineumocócicas y contra el tétanos como grupo de control de psoriasis no tratado sistémicamente. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos antineumocócicos y antitetánicos, y los títulos de anticuerpos fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los de control.

Eficacia clínica y seguridad

Enfermedad de Crohn

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

En los estudios de inducción se incluyeron a 1.409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable 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 tabla 5, POSOLOGÍA Y 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-TNFα previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNFα anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFα previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNFα.

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNF-α (68,6%), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNFα (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (Tabla 1). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y 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 1. Inducción de respuesta y remisión clínica en el UNITI-1 y en el UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Dosis recomendada de ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dosis recomendada de ustekinumab 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 del CDAI de < 150; la Respuesta Clínica se define como la reducción de la puntuación del CDAI en por lo menos
100 puntos o estar en remisión clínica
La respuesta de 70 puntos se define como una reducción en la puntuación del CDAI de por lo menos 70 puntos
* Fracasos anti-TNFα
** Fracasos de la terapia convencional
[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 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN del prospecto de WEZLANA solución inyectable en jeringa precargada).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver Tabla 2).

Tabla 2. Mantenimiento de la respuesta clínica y de la remisión en el IM-UNITI (semana 44; 52 semanas desde el 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 de la terapia de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
que ingresaron del estudio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
que no han recibido previamente Anti-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
que ingresó del estudio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación del CDAI de < 150; la Respuesta clínica se define como una reducción en el CDAI de por lo menos 100 puntos o estar en remisión clínica

***** El grupo de placebo estuvo formado por pacientes que respondieron a ustekinumab y fueron aleatorizados para recibir placebo al inicio de la terapia de mantenimiento.

† Pacientes que tuvieron una respuesta clínica de 100 puntos a ustekinumab al inicio de la terapia de mantenimiento

‡ Pacientes que fracasaron con la terapia convencional pero no con la terapia anti-TNFα

§ Pacientes que son refractarios/intolerantes a anti-TNFα

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominalmente 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* $\geq$ 220 puntos y un incremento $\geq$ 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 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, 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. La variable principal fue la variación con respecto al valor basal del Indice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = -2,8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = -0,7, p = 0,012).

Respuesta de la fistula

En un subgrupo de pacientes con fístulas supurantes en el momento basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fístulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50% del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante 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 ≥ 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. La variable 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 5, POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores y aminosalicilatos, y el 90% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. Los pacientes incluidos debían no haber mostrado respuesta al tratamiento convencional (corticosteroides o inmunomoduladores) o al menos a un medicamento biológico (un antagonista del TNFα y/o vedolizumab). El 49% de los pacientes había fallado al tratamiento convencional, pero no al biológico (94% de ellos eran bio-naïve). El 51% de los pacientes no habían mostrado respuesta o eran intolerantes a un medicamento biológico. Alrededor del 50% de los pacientes no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNFα anterior (de los cuales el 48% eran pacientes sin respuesta primaria) y el 17% no había respondido al menos a un tratamiento anti-TNFα 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 (ver tabla 3). A partir de la semana 2, la primera visita programada del estudio, y en todas las visitas posteriores, una proporción mayor de pacientes con ustekinumab no presentaron hemorragia rectal o alcanzaron una frecuencia normal de deposiciones comparado con los pacientes con placebo. Se observaron diferencias significativas en la puntuación Mayo parcial y en la remisión sintomática entre ustekinumab y placebo desde la semana 2.

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

Tabla 3. Resumen de los resultados clave de eficacia en el UNIFI-I (semana 8)

	Placebo N = 319	**Dosis recomendada de ustekinumab[£] N = 322**
Remisión clínica*	5%	16%[a]
En pacientes en los cuales fracasó la terapia convencional, pero no un agente biológico	9% (15/158)	19% (29/156)[c]
En pacientes que fracasaron con la terapia biológica[¥]	1% (2/161)	13% (21/166)[b]
En pacientes en los cuales fracasaron tanto el TNF como vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58)[c]
Respuesta clínica[§]	31%	62%[a]
En pacientes en los cuales fracasó la terapia convencional, pero no un agente biológico	35% (56/158)	67% (104/156)[b]
En pacientes que fracasaron con la terapia biológica[¥]	27% (44/161)	57% (95/166)[b]
En pacientes en los cuales fracasaron tanto el TNF como vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58)[c]
Cicatrización de la mucosa[†]	14%	27%[a]
En pacientes en los cuales fracasó la terapia convencional, pero no un agente biológico	21% (33/158)	33% (52/156)[c]
En pacientes que fracasaron con la terapia biológica	7% (11/161)	21% (35/166)[b]
Remisión sintomática[‡]	23%	45%[b]

	Placebo N = 319	**Dosis recomendada de ustekinumab£ N = 322**
Remisión sintomática combinada y cicatrización de la mucosa±	8%	21%[b]

£ Dosis de infusión de ustekinumab utilizando el régimen posológico basado en el peso especificado en la *tabla 5*.

***** La remisión clínica se define como una puntuación de Mayo de ≤ 2 puntos, sin una sub-puntuación individual de > 1.

§ La respuesta clínica se define como una disminución desde el punto basal en la puntuación de Mayo en ≥ 30% y ≥ 3 puntos, con una disminución desde el punto basal en la sub-puntuación de sangrado rectal ≥ 1 o una sub-puntuación de sangrado rectal de 0 o 1.

¥ Un antagonista del TNFα y/o vedolizumab.

† La cicatrización de la mucosa se define como una sub-puntuación endoscópica de Mayo de 0 o 1.

‡ La remisión sintomática se define como una sub-puntuación de la frecuencia de deposiciones de Mayo de 0 o 1 y una sub-puntuación de sangrado rectal de 0.

± La remisión sintomática y la cicatrización de la mucosa combinadas se definen como una sub-puntuación de la frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una sub-puntuación de sangrado rectal de 0 y una sub-puntuación de endoscopia de 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

[c] Nominalmente 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 ADMINISTRACIÓN del prospecto de WEZLANA solución inyectable en jeringa precargada).

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 4).

Tabla 4. Resumen de las medidas clave de eficacia en el UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde el 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 en los cuales fracasó la terapia convencional, pero no un agente biológico	31% (27/87)	48% (41/85)[d]	49% (50/102)[d]
En pacientes que fracasaron con la terapia biológica¥	17% (15/88)	40% (36/91)[c]	23% (16/70)[d]
En pacientes en los cuales fracasaron tanto el TNF como 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 en los cuales fracasó la terapia convencional, pero no un	51% (44/87)	78% (66/85)[c]	77% (78/102)[c]

	Placebo* N = 175	**90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 176**	**90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 172**
agente biológico			
En pacientes que fracasaron con la terapia biológica[¥]	39% (34/88)	65% (59/91)[c]	56% (39/70)[d]
En pacientes en los cuales fracasaron tanto el TNF como vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21)[e]	50% (11/22)[e]
Cicatrización 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 corticosteroides[€]	23%	42%[a]	38%[b]
Remisión duradera [µ]	35%	57%[c]	48%[d]
Remisión sintomática[‡]	45%	68%[c]	62%[d]
Remisión sintomática y cicatrización de la mucosa combinadas[±]	28%	48%[c]	41%[d]

***** Después de la respuesta a ustekinumab IV.

****** La remisión clínica se define como una puntuación de Mayo ≤ 2 puntos, sin una sub-puntuación individual > 1.

[§] La respuesta clínica se define como una disminución desde el punto basal en la puntuación de Mayo en ≥ 30% y ≥ 3 puntos, con una disminución desde el punto basal en la sub-puntuación de sangrado rectal de ≥ 1 o una sub-puntuación de sangrado rectal de 0 o 1.

[¥] Un antagonista del TNFα y/o vedolizumab.

[†] La cicatrización de la mucosa se define como una sub-puntuación endoscópica de Mayo de 0 o 1.

[£] El mantenimiento de la remisión clínica hasta la Semana 44 se define como pacientes en remisión clínica hasta la Semana 44 entre los pacientes en remisión clínica al inicio del mantenimiento.

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

[µ] La Remisión Duradera se define como la remisión parcial de Mayo en ≥ 80% de todas las visitas antes de la Semana 44 y la remisión parcial de Mayo en la última visita (Semana 44).

[‡] La remisión sintomática se define como una sub-puntuación de la frecuencia de deposiciones de Mayo de 0 o 1 y una sub-puntuación de sangrado rectal de 0.

[±] La remisión sintomática y la cicatrización de la mucosa combinadas se definen como una sub-puntuación de la frecuencia de deposiciones de 0 o 1, una sub-puntuación de sangrado rectal de 0 y una sub-puntuación de endoscopia de 0 o 1.

[a] $p < 0,001$

[b] $p < 0,05$

[c] Nominalmente significativo ($p < 0,001$)

[d] Nominalmente significativo ($p < 0,05$)

[e] No estadísticamente 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 TNFα, incluidos los pacientes con ausencia de respuesta primaria al tratamiento con antagonistas del TNFα. También se observó un efecto beneficioso durante la inducción en los pacientes que no habían respondido al menos a un tratamiento previo con antagonistas del TNFα y vedolizumab; sin embargo, el número de pacientes de este subgrupo era demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto beneficioso en este grupo durante el mantenimiento.

Sujetos que presentan respuesta en la Semana 16 a la inducción con ustekinumab

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 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.

Extensión del estudio

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 400 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab cada 12 u 8 semanas en el estudio de extensión, la remisión sintomática se mantuvo en general hasta la semana 200 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. Entre los pacientes que recibieron 4 años de tratamiento con ustekinumab y fueron evaluados con la puntuación Mayo completa en la semana 200 de mantenimiento, el 74,2% (69/93) y el 68,3% (41/60) mantuvieron la cicatrizacion de la mucosa y la remisión clínica, respectivamente.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con colitis ulcerosa tratados durante 4 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.

Cicatrización histológica e histo-endoscópica de la mucosa

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 una variable combinada 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 la variable 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 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 200.

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 y cirugías 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.

Propiedades de farmacocinética

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

Distribución

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

Biotransformación

No se conoce la vía metabólica exacta de ustekinumab.

Eliminación

La mediana de la depuración sistémica (CL) después de una administración intravenosa única a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 mL/día/kg y 2,34 mL/día/kg. La mediana de la vida media ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue de aproximadamente 3 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis y/o artritis psoriásica, y osciló entre 15 y 32 días en todos los estudios de psoriasis y artritis psoriásica.

Linealidad de la dosis

La exposición sistémica de ustekinumab ($C_{máx}$ y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una administración intravenosa única a dosis que oscilaron entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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

En pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la variabilidad en la depuración de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina sérica, el sexo y el estado de anticuerpos contra ustekinumab, mientras que el peso corporal fue la principal covariable que afectó el volumen de distribución. Además, en la enfermedad de Crohn, la depuración se vio afectada por la proteína C reactiva, el estado de fracaso con el antagonista del TNF y la raza (asiática en comparación con no asiática). El impacto de estas covariables estuvo dentro de ± 20% del valor típico o de referencia del parámetro de *PK* respectivo, por lo cual no se garantiza el ajuste de la dosis para estas covariables. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de la IL-12 o de la IL-23 sobre la regulación de las enzimas del CYP450 se evaluaron en un estudio *in vitro* utilizando hepatocitos humanos, que demostró que la IL-12 y/o la IL-23 a niveles de 10 ng/mL no alteraron las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4; ver la sección de Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Datos preclínicos de seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., 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 cynomolgus 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.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

El concentrado para solución para infusión WEZLANA está indicado para su uso bajo la orientación y supervisión de médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn o la colitis ulcerosa. El concentrado para solución para infusión WEZLANA solo se debe utilizar para la dosis de inducción intravenosa.

Posología

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

El tratamiento con WEZLANA se debe iniciar con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal. La solución para infusión debe estar compuesta por la cantidad de viales de WEZLANA 130 mg como se especifica en la tabla 5 (ver la sección de PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES).

Tabla 5. Dosificación intravenosa inicial de WEZLANA

Peso corporal del paciente en el momento de la dosificación	**Dosis recomendada[a]**	**Número de Viales de 130 mg de WEZLANA**
≤ 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 conocer la posología del régimen posológico subcutáneo posterior, ver la sección de POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN de WEZLANA de la solución para inyección en jeringa precargada.

Sujetos de Edad Avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso).

Insuficiencia renal y hepática

Ustekinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de la dosis.

Población pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y la eficacia de ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn o de la colitis ulcerosa en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Método de administración

WEZLANA 130 mg es solo para uso intravenoso. Se debe administrar durante por lo menos una hora. Para obtener instrucciones sobre la dilución del producto medicinal antes de la administración, ver la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

CONTRAINDICACIONES

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

Infección activa clínicamente importante (por ejemplo, tuberculosis activa; ver la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, se debe registrar claramente Wezlana y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Ustekinumab puede tener el potencial de aumentar el riesgo de infecciones y reactivar infecciones latentes. En estudios clínicos y en un estudio observacional después de la comercialización en pacientes con psoriasis, se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y virales serias en pacientes que reciben ustekinumab (ver la sección de Reacciones Adversas).

Infecciones oportunistas que incluyen la reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (incluidas las infecciones por micobacterias atípicas, meningitis por listeria, neumonía por legionella y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones virales oportunistas (incluida la encefalitis causada por el herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluidas la toxoplasmosis ocular) se han informado en pacientes tratados con ustekinumab.

Se debe tener precaución al considerar el uso de WEZLANA en pacientes con una infección crónica o antecedentes de infección recurrente (ver la sección de Contraindicaciones).

Antes de iniciar el tratamiento con WEZLANA, se debe evaluar a los pacientes para detectar infección tuberculosa. WEZLANA no se debe administrar a pacientes con tuberculosis activa (ver la sección de Contraindicaciones). El tratamiento de la infección tuberculosa latente se debe iniciar antes de administrar WEZLANA. También se debe considerar la terapia antituberculosa antes del inicio de WEZLANA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un ciclo de tratamiento adecuado. Los pacientes que reciben WEZLANA deben ser monitoreados estrechamente para detectar signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se debe indicar a los pacientes que busquen consejo médico si se presentan signos o síntomas que sugieran una infección. Si un paciente desarrolla una infección seria, se debe monitorear estrechamente al paciente y no se debe administrar WEZLANA hasta que la infección se resuelva.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab tienen el potencial de aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos pacientes que recibieron ustekinumab en los estudios clínicos y en un estudio observacional después de la comercialización en pacientes con psoriasis desarrollaron tumores malignos cutáneas y no cutáneas (ver la sección de Reacciones Adversas). El riesgo de tumores malignos puede ser mayor en los pacientes con psoriasis que han sido tratados con otros productos biológicos durante el transcurso de su enfermedad.

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 ustekinumab. Por tanto, se debe tener precaución al considerar el uso de ustekinumab en estos pacientes.

Todos los pacientes, en particular aquellos mayores de 60 años de edad, pacientes con antecedentes médicos de terapia inmunosupresora prolongada o aquellos con antecedentes de tratamiento con *PUVA*, deben ser monitoreados para detectar la aparición de cáncer de piel no melanoma (ver la sección de Reacciones Adversas).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Sistémicas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, 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 WEZLANA (ver la sección de Reacciones Adversas).

Reacciones relacionadas con la infusión

En ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la infusión (ver la sección de Reacciones Adversas). En el entorno después de la comercialización se han informado reacciones serias relacionadas con la infusión, incluidas reacciones anafilácticas a la infusión. Si se observa una reacción seria o que pone en riesgo la vida, se debe instaurar la terapia adecuada y se debe discontinuar ustekinumab.

Respiratorias

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización 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 la sección de Reacciones Adversas).

Eventos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a WEZLANA en un estudio observacional

poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con WEZLANA.

Vacunas

Se recomienda que no se administren vacunas vivas virales o bacterianas vivas (tal como el Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) de forma concurrente con WEZLANA. No se han realizado estudios específicos en pacientes que hayan recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterianas vivas. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes que reciben ustekinumab. Antes de la vacunación con virus vivos o bacterias vivas, el tratamiento con WEZLANA se debe suspender durante por lo menos 15 semanas después de la última dosis y se puede reanudar por lo menos 2 semanas después de la vacunación. Los médicos deben consultar el Resumen de las Características del Producto de la vacuna específica para obtener información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (tal como la vacuna BCG) a lactantes expuestos *in úútero* a ustekinumab durante los seis meses siguientes al nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en el lactante sean indetectables (véanse las secciones de Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción y Fertilidad, embarazo y lactancia). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante individual, se podría considerar la administración de una vacuna viva en un punto del tiempo más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes que reciben WEZLANA pueden recibir vacunas inactivadas o muertas de forma concurrente.

El tratamiento a largo plazo con WEZLANA no suprime la respuesta inmune humoral a las vacunas neumocócicas de polisacárido o tétanos (ver la sección de Propiedades de farmacodinamia).

Terapia inmunosupresora concomitante

En estudios en psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos productos biológicos, o fototerapia. En estudios en artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir sobre la seguridad o la eficacia de ustekinumab. En los estudios en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides no pareció influir sobre la seguridad o la eficacia de ustekinumab. Se debe tener precaución al considerar el uso concomitante de otros inmunosupresores y WEZLANA o al realizar la transición desde otros productos biológicos inmunosupresores (ver la sección de Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción).

Inmunoterapia

Ustekinumab no se ha evaluado en pacientes que se han sometido a inmunoterapia para la alergia. No se sabe si WEZLANA puede afectar la inmunoterapia para la alergia.

Afecciones serias de la piel

En pacientes con psoriasis, se ha informado dermatitis exfoliativa después del tratamiento con ustekinumab (ver la sección de Reacciones Adversas). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, con síntomas que pueden ser clínicamente indistinguibles de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del monitoreo de la psoriasis del paciente, los médicos deben estar alerta ante los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instituir la terapia adecuada. Se debe discontinuar WEZLANA si se sospecha una reacción al medicamento.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han informado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido el lupus eritematoso cutáneo y el síndrome tipo al lupus. Si se producen lesiones, especialmente en áreas de la piel expuestas al sol o si se acompañan de artralgia, el paciente debe buscar atención médica de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe discontinuar ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Sujetos de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias generales en la eficacia o la seguridad en pacientes de 65 años de edad o más que recibieron ustekinumab en comparación con los pacientes más jóvenes en estudios clínicos en indicaciones aprobadas; sin embargo, el número de pacientes de 65 años de edad o más no es suficiente para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. Debido a que existe una mayor incidencia de infecciones en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al tratar a los pacientes de edad avanzada.

Contenido de sodio

WEZLANA contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente “exento de sodio”. Sin embargo, WEZLANA se diluye en una solución para infusión de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%). Esto se debe tener en cuenta en pacientes que siguen una dieta baja en sodio (ver la sección de Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas vivas al mismo tiempo que WEZLANA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (tal como la vacuna BCG) a lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab durante los seis meses posteriores al nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (véanse las secciones de Advertencias y Precauciones Especiales de uso y Fertilidad, embarazo y lactancia). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante individual, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

No se han realizado estudios de interacción en seres humanos. En los análisis de farmacocinética poblacional de los estudios de Fase 3, se investigó el efecto de los productos medicinales concomitantes utilizados con mayor frecuencia en pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de una interacción con estos productos medicinales administrados de forma concomitante. La base de este análisis fue que por lo menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) fueron tratados de forma concomitante con estos productos medicinales durante por lo menos el 90% del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio afectada por el uso concomitante de MTX, AINE, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o exposición previa a agentes anti-TNFα, en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por exposición previa a productos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un estudio *in vitro* no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben sustratos del CYP450 de forma concomitante (ver la sección de Propiedades de farmacocinética).

En estudios en psoriasis, no se ha evaluado la seguridad y la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos productos biológicos, o fototerapia. En estudios en artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir sobre la seguridad o la eficacia de ustekinumab. En los estudios en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides no pareció influir sobre la seguridad o la eficacia de ustekinumab (ver la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad de concebir

Las mujeres con capacidad de concebir deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante por lo menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de ustekinumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la preñez, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver la sección de Datos preclínicos de seguridad). Como una medida de precaución, es preferible evitar el uso de WEZLANA durante el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes de sexo femenino tratadas con ustekinumab durante el embarazo. No se conoce el impacto clínico de esto; sin embargo, el riesgo de infección en lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab puede aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (tal como la vacuna BCG) a lactantes expuestos *in útero* a ustekinumab durante los 6 meses posteriores al nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (véanse las secciones de Advertencias y Precauciones Especiales de uso y de Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Si existe un beneficio clínico claro para el lactante individual, se podría considerar la administración de una vacuna viva en un punto del tiempo más temprano, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los datos limitados de la literatura publicada sugieren que ustekinumab se excreta en la leche materna humana es muy pequeñas. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente después de la ingestión. Debido a la posibilidad de reacciones adversas a ustekinumab en lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia durante el tratamiento y hasta por 15 semanas después del tratamiento o discontinuar la terapia con WEZLANA teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con WEZLANA para la mujer.

Fertilidad

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de WEZLANA 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 períodos controlados de los estudios clínicos en psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en adultos con ustekinumab fueron nasofaringitis y cefalea. La mayoría se consideró leve y no requirió la discontinuación del tratamiento del estudio. La reacción adversa más seria que se ha informado con ustekinumab son reacciones de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia (ver la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso). El perfil de seguridad global fue similar para los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Lista de reacciones adversas

Los datos de seguridad que se describen a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de Fase 2 y Fase 3 en 6.709 pacientes (4.135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1.749 con enfermedad de Crohn y 825 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a WEZLANA en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos durante por lo menos 6 meses o 1 año (4.577 y 3.253 pacientes respectivamente con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y exposición durante por lo menos 4 o 5 años (1.482 y 838 pacientes con psoriasis respectivamente)

La Tabla 6 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la Clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), Raras (≥ 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.

Tabla 6. Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia: reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: Celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias inferiores, infección viral de las vías respiratorias superiores, infección vulvovaginal micótica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria) Raras: Reacciones de hipersensibilidad serias (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: Depresión

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: Mareos, cefalea Poco frecuentes: Parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Frecuentes: Dolor orofaríngeo Poco frecuentes: Congestión nasal Raras: Alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: Neumonía organizada*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: Prurito Poco frecuentes: Psoriasis pustulosa, exfoliación de la piel, acné Raras: Dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: Penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: Dolor de espalda, mialgia, artralgia Muy raras: Síndrome similar al lupus
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Frecuentes: Fatiga, eritema en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección Poco frecuentes: Reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, hinchazón y prurito), astenia

* Ver la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de 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-año de seguimiento en los pacientes 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 pacientes 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 la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso).

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos clínicos de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 11.581 paciente-año de exposición, en 6.709 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 11.581 paciente-años de seguimiento) y las infecciones graves notificadas consistieron en neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones víricas.

En los estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que fueron tratados de forma concurrente con isoniazida no desarrollaron 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 11.561 paciente-años de exposición, en 6.709 pacientes, la mediana de seguimiento fue de 1,0 años; 1,1 años para los ensayos de enfermedad psoriásica, 0,6 año 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 11.561 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 11.545 paciente-años de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel de células escamosas frente al basal (3:1) es comparable con el ratio esperado en la población general (ver la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso).

Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios de inducción intravenosa en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, no se informaron eventos de anafilaxia u otras reacciones serias a la infusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2% de 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9% de 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab informaron eventos adversos que se produjeron durante o dentro de una hora después de la infusión. Se han informado reacciones serias relacionadas con la infusión, incluidas reacciones anafilácticas a la infusión, en el entorno después de la comercialización (ver la sección de Advertencias y Precauciones Especiales de uso).

Presentación de informes de sospechas de reacciones adversas

Es importante la presentación de informes de las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Permite un monitoreo continuo del balance de riesgo/beneficio del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de atención sanitaria que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de presentación de informes.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

En estudios clínicos se han administrado dosis únicas de hasta 6 mg/kg por vía intravenosa sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático adecuado de inmediato.

En caso de sobredosis acudir al hospital más cercano o contactar a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutierrez
Teléfono: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas
Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

A falta de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales. WEZLANA solo se debe diluir con una solución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%). WEZLANA no se debe administrar de forma concomitante por la misma vía intravenosa con otros productos medicinales.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en refrigerador (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Mantener el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

PRESENTACIONES

Solución de 26 mL en un vial de vidrio de tipo I de 30 mL con un tapón elastomérico.

WEZLANA se presenta en un envase de 1 vial.

La solución es transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

La solución del vial de WEZLANA no se debe agitar. La solución se debe inspeccionar visualmente para detectar partículas o decoloración antes de la administración. La solución es de transparente a opalescente, de incolora a amarilla clara. El producto medicinal no se debe utilizar si la solución está descolorida o turbia, o si hay partículas extrañas presentes.

Después de la dilución, se ha demostrado que la estabilidad química y física en uso es de entre 0,86 mg/mL y 2,60 mg/mL durante 24 horas a 15°C - 25°C. No regresar al refrigerador.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de dilución excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Dilución

El concentrado para solución para infusión de WEZLANA debe ser diluido y preparado por un profesional de atención sanitaria utilizando una técnica aséptica.

1. Calcule la dosis y la cantidad de viales de WEZLANA necesarios según el peso del paciente (ver la sección de Posología y Administración, tabla 5). Cada vial de 26 mL de WEZLANA contiene 130 mg de ustekinumab. Utilice únicamente viales completos de WEZLANA.

2. Retire y deseche un volumen de solución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) de la bolsa de infusión de 250 mL igual al volumen de WEZLANA que se agregará, (deseche 26 mL de cloruro de sodio por cada vial de WEZLANA necesario, para 2 viales - descarte 52 mL, para 3 viales - descarte 78 mL, para 4 viales - descarte 104 mL).
3. Retire 26 mL de WEZLANA de cada vial necesario y agréguelo a la bolsa de infusión de 250 mL. El volumen final en la bolsa de infusión debe ser de 250 mL. Mezclar suavemente.
4. Inspeccione visualmente la solución diluida antes de la administración. No utilizar si se observan partículas visiblemente opacas, decoloración o partículas extrañas.
5. Administre la solución diluida durante un período de por lo menos una hora.
6. Utilice únicamente un equipo de infusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a las proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
7. Cada vial es para un solo uso y cualquier producto medicinal no utilizado se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

ESTA MEDICACIÓN SOLO SE DEBE UTILIZAR EXCLUSIVAMENTE BAJO RECETA Y MONITOREO MÉDICO Y NO SE PUEDE REPETIR SIN UNA NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y DE LA VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 60504

Importado y distribuido por:
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Fabricación de envases primarios y secundarios:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire,
A96 F2A8. Dublín, Irlanda

Fecha de la Última Revisión: 28 de noviembre de 2025 (Disposición N° DI-2025-8883-APN-ANMAT#MS)

Electronic Certificate

Version: 1 . 0

Document Number: ARG-654-26-80004

Document Name: Wezlana - Nuevo PI vial (Informacion para prescribir) V.1

Country: Argentina

Product: WEZLANA

Branding: Branded

Type: GRP Material

Sub Type: Labeling

Classification: Overall Product Information

Material Intent: Promotional

Expiration Date: 14 Aug 2028

Certification Statement
We certify that the final electronic form of this material is in accordance with the regulations set forth by the health authority (where applicable) for the country of this document, and is a fair and truthful presentation of the facts about the product.

Role	Signature
Stephan Bless - Regulatory Approval (sbless@amgen.com)	Meaning: As the Regulatory, I approve this document for use. Date: 14-Aug-2026 12:18:50 GMT+0000
Josefina Bianchi - Commercial Approval (jbianc01@amgen.com)	Meaning: As the Commercial, I approve this document for use. Date: 14-Aug-2026 20:55:41 GMT+0000