

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

**TREMIFYA**  
**GUSELKUMAB 100 mg**  
**Solución inyectable en jeringa prellenada**

**COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada jeringa prellenada contiene:

|  |        |
|--|--------|
| Guselkumab*                                | 100 mg |
| Sacarosa                                   | 79 mg  |
| L-Histidina                                | 0,6 mg |
| Monoclorhidrato de L-Histidina monohidrato | 1,5 mg |
| Polisorbato 80                             | 0,5 mg |
| Agua para inyectables c.s.p.               | 1 ml   |

\*Guselkumab es un anticuerpo monoclonal inmunoglobulina G1 lambda (IgG1 $\lambda$ ), completamente humano (AcM) contra la proteína interleuquina (IL)-23, producido en una línea celular de mamífero, mediante una tecnología de ADN recombinante.

**FORMA FARMACÉUTICA**

Solución inyectable en jeringa prellenada (inyección).

La solución es transparente de incolora a amarillo claro.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleuquina, código ATC: aún no asignado.

**INDICACIONES**

**TREMIFYA está indicado para el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave en adultos candidatos a tratamiento sistémico.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****Propiedades farmacodinámicas**Mecanismo de acción

Guselkumab es un AcM IgG1 $\lambda$  humano que se une selectivamente a la proteína interleuquina 23 (IL-23) con alta especificidad y afinidad. La IL-23, una citoquina reguladora, afecta la diferenciación, expansión y supervivencia de subconjuntos de linfocitos T (por ejemplo, linfocitos Th17 y linfocitos Tc17) y subconjuntos de células inmunitarias innatas, que representan fuentes de citoquinas efectoras, específicamente IL-17A, IL-17F e IL-22 que median la enfermedad inflamatoria. En humanos, se demostró que el bloqueo selectivo de la IL-23, normaliza la producción de estas citoquinas.

Los niveles de IL-23 están elevados en la piel de pacientes con psoriasis en placa. En modelos *in vitro*, guselkumab inhibió la bioactividad de IL-23 mediante el bloqueo de su interacción con el receptor de superficie celular de IL-23, interrumpiendo las cascadas de señalización, activación y de citoquinas mediadas por IL-23. Guselkumab ejerce efectos clínicos en la psoriasis en placa, mediante el bloqueo de la ruta de la citoquina IL-23.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio Fase I, el tratamiento con guselkumab produjo una reducción de la expresión de los genes de la ruta de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión génica asociados con la psoriasis, como lo demuestran los análisis de ARNm, obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placa a la Semana 12, en comparación con el nivel basal. En el mismo estudio Fase I, el tratamiento con guselkumab produjo mejoría de las medidas histológicas de la psoriasis a la Semana 12, incluyendo la reducción del grosor de la epidermis y la densidad de linfocitos T. Además, se observaron niveles reducidos de IL-17A, IL-17F e IL-22, en comparación con placebo, en pacientes tratados con guselkumab en estudios Fase II y Fase III. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado con el tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placa.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de guselkumab se evaluó en tres estudios Fase III, aleatorizados, doble ciegos, controlados, en pacientes adultos con psoriasis en placa moderada a **grave**, que fueron candidatos a la fototerapia o terapia sistémica. Dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) evaluaron la eficacia y la seguridad de guselkumab, en comparación con placebo y con adalimumab, en 1829 pacientes adultos. VOYAGE 2 también investigó la retirada aleatoria y el retratamiento, para evaluar la eficacia y la seguridad de la dosificación de mantenimiento con guselkumab, en relación con la retirada del tratamiento. Un estudio adicional (NAVIGATE) evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab, en comparación con ustekinumab en 268 pacientes adultos que eran respondedores inadecuados a ustekinumab.

VOYAGE 1 y VOYAGE 2

Los pacientes asignados aleatoriamente a guselkumab, recibieron 100 mg a las Semanas 0 y 4 y cada 8 semanas (q8s) a partir de entonces, hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes asignados aleatoriamente a adalimumab recibieron 80 mg a la Semana 0 y 40 mg a la Semana 1, seguidos por 40 mg cada dos semanas (q2s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 23 (VOYAGE 2). En ambos estudios, los pacientes asignados aleatoriamente a placebo recibieron 100 mg de guselkumab a las Semanas 16 y 20 y q8s a partir de entonces. En VOYAGE 2, los pacientes asignados aleatoriamente a guselkumab a la Semana 0, que fueron respondedores del Índice de Área y Severidad de la Psoriasis (PASI) 90, fueron reasignados aleatoriamente para continuar el tratamiento con guselkumab q8s (tratamiento de mantenimiento) o para recibir placebo. Los no respondedores del PASI 90 del grupo de adalimumab, comenzaron a recibir guselkumab a las Semanas 28 y 32 y q8s a partir de entonces. Todos los pacientes fueron monitoreados hasta por 48 semanas después de la primera administración del tratamiento del estudio.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

Las características basales de la enfermedad fueron similares para las poblaciones del estudio en VOYAGE 1 y VOYAGE 2, con una superficie corporal mediana de 22% y 24%, una puntuación mediana de PASI basal de 19 para ambos estudios, una puntuación basal de IGA de 25% y 23%, y una historia de artritis psoriásica para 19% y 18% de los pacientes, respectivamente.

De todos los pacientes incluidos en VOYAGE 1 y VOYAGE 2, 32% y 29% nunca fueron expuestos a la terapia sistémica convencional y biológica, 54% y 57% habían recibido fototerapia previa y 62% y 64% habían recibido terapia sistémica convencional previa, respectivamente. En ambos estudios, 21% había recibido terapia biológica previa, incluyendo 11% de los pacientes que habían recibido al menos un agente anti factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y aproximadamente 10% que habían recibido un agente anti IL-12/IL-23.

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea, enfermedad en anexos y partes blandas (cuero cabelludo, manos y pies y uñas) y calidad de vida y desenlaces reportados por el paciente. Los puntos finales primarios en VOYAGE 1 y VOYAGE 2 fueron la proporción de pacientes que lograron una puntuación IGA de aclarada o mínima (IGA 0/1) y una respuesta de PASI 90 a la Semana 16 versus placebo (ver Tabla 1).

#### *Enfermedad cutánea*

El tratamiento con guselkumab produjo mejorías significativas en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo a la Semana 16 y en comparación con adalimumab a las Semanas 24 y 48. Los principales resultados de eficacia se muestran en la Tabla 1 abajo.

| <b>Tabla 1: Resumen de las Respuestas Clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2</b> |                         |                         |                         |                      |                         |                         |
|---|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|-------------------------|
|   | Número de pacientes (%) |                         |                         |                      |                         |                         |
|   | VOYAGE 1                |                         |                         | VOYAGE 2             |                         |                         |
|   | Placebo<br>(N = 174)    | Guselkumab<br>(N = 329) | Adalimumab<br>(N = 334) | Placebo<br>(N = 248) | Guselkumab<br>(N = 496) | Adalimumab<br>(N = 248) |
| <b>Semana 16</b>  |                         |                         |                         |                      |                         |                         |
| PASI 75   | 10 (5,7)                | 300 (91,2) <sup>a</sup> | 244 (73,1) <sup>b</sup> | 20 (8,1)             | 428 (86,3) <sup>a</sup> | 170 (68,5) <sup>b</sup> |
| PASI 90   | 5 (2,9)                 | 241 (73,3) <sup>c</sup> | 166 (49,7) <sup>b</sup> | 6 (2,4)              | 347 (70,0) <sup>c</sup> | 116 (46,8) <sup>b</sup> |
| PASI 100  | 1 (0,6)                 | 123 (37,4) <sup>a</sup> | 57 (17,1) <sup>d</sup>  | 2 (0,8)              | 169 (34,1) <sup>a</sup> | 51 (20,6) <sup>d</sup>  |
| IGA 0/1   | 12 (6,9)                | 280 (85,1) <sup>c</sup> | 220 (65,9) <sup>b</sup> | 21 (8,5)             | 417 (84,1) <sup>c</sup> | 168 (67,7) <sup>b</sup> |
| IGA 0   | 2 (1,1)                 | 157 (47,7) <sup>a</sup> | 88 (26,3) <sup>d</sup>  | 2 (0,8)              | 215 (43,3) <sup>a</sup> | 71 (28,6) <sup>d</sup>  |
| <b>Semana 24</b>  |                         |                         |                         |                      |                         |                         |
| PASI 75   | -                       | 300 (91,2)              | 241 (72,2) <sup>c</sup> | -                    | 442 (89,1)              | 176 (71,0) <sup>c</sup> |
| PASI 90   | -                       | 264 (80,2)              | 177 (53,0) <sup>b</sup> | -                    | 373 (75,2)              | 136 (54,8) <sup>b</sup> |
| PASI 100  | -                       | 146 (44,4)              | 83 (24,9) <sup>c</sup>  | -                    | 219 (44,2)              | 66 (26,6) <sup>c</sup>  |
| IGA 0/1   | -                       | 277 (84,2)              | 206 (61,7) <sup>b</sup> | -                    | 414 (83,5)              | 161 (64,9) <sup>b</sup> |
| IGA 0   | -                       | 173 (52,6)              | 98 (29,3) <sup>b</sup>  | -                    | 257 (51,8)              | 78 (31,5) <sup>b</sup>  |
| <b>Semana 48</b>  |                         |                         |                         |                      |                         |                         |
| PASI 75   | -                       | 289 (87,8)              | 209 (62,6) <sup>c</sup> | -                    | -                       | -                       |
| PASI 90   | -                       | 251 (76,3)              | 160 (47,9) <sup>b</sup> | -                    | -                       | -                       |
| PASI 100  | -                       | 156 (47,4)              | 78 (23,4) <sup>c</sup>  | -                    | -                       | -                       |
| IGA 0/1   | -                       | 265 (80,5)              | 185 (55,4) <sup>b</sup> | -                    | -                       | -                       |
| IGA 0   | -                       | 166 (50,5)              | 86 (25,7) <sup>b</sup>  | -                    | -                       | -                       |

<sup>a</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

<sup>b</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab para los principales puntos finales secundarios.

<sup>c</sup> p < 0,001 para las comparaciones entre guselkumab y el placebo para los puntos finales primarios.

<sup>d</sup> No se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

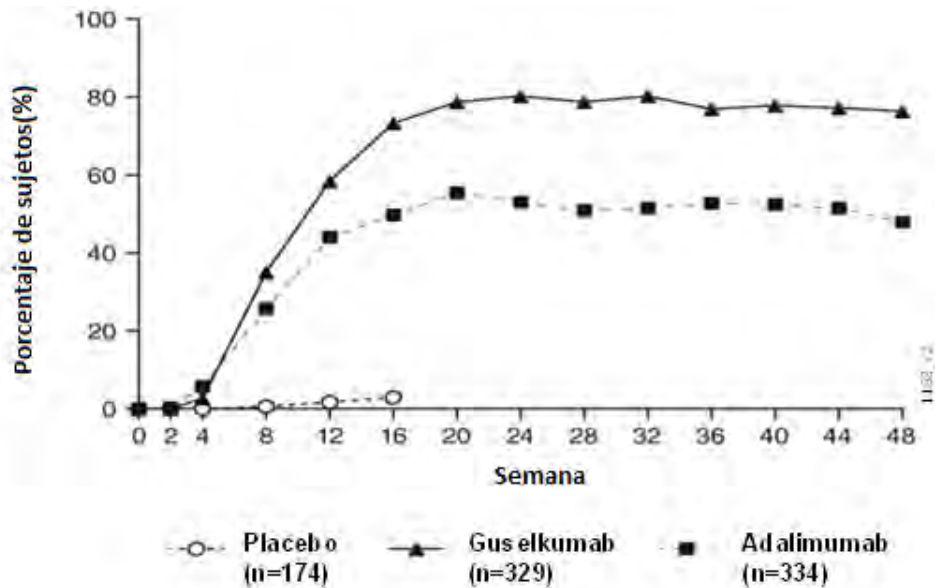
<sup>e</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

*Respuesta en el tiempo*

Guselkumab demostró un inicio rápido de la eficacia, con una mejoría porcentual significativamente mayor en el PASI en comparación con el placebo a la Semana 2 ( $p < 0,001$ ). El porcentaje de sujetos que alcanzaron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor para guselkumab que para adalimumab a partir de la Semana 8, y la diferencia alcanzó un máximo alrededor de la Semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la Semana 48 (VOYAGE 1).

**Figura 1: Porcentaje de Sujetos que Lograron Respuesta PASI 90 hasta la Semana 48 por Visita (Sujetos Aleatorizados a la Semana 0) en VOYAGE 1**



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas independientemente de la edad, sexo, raza, peso corporal, ubicación de las placas, severidad basal del PASI, artritis psoriásica concurrente y tratamiento previo con terapia biológica. Guselkumab fue eficaz en pacientes nunca expuestos a la terapia sistémica convencional y a la terapia biológica, y en pacientes expuestos a productos biológicos.

En VOYAGE 2, 88,6% de los pacientes que recibieron tratamiento de mantenimiento con guselkumab a la Semana 48 fueron respondedores PASI 90, en comparación con 36,8% de los pacientes que fueron retirados del tratamiento a la Semana 28 ( $p < 0,001$ ). La pérdida de respuesta PASI 90 se observó tan pronto como 4 semanas después de la retirada de tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo de pérdida de respuesta PASI 90 de aproximadamente 15 semanas.

En VOYAGE 2, entre los 112 sujetos tratados con adalimumab que no alcanzaron una respuesta PASI 90 a la Semana 28, 66% alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 semanas de tratamiento con guselkumab. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

*Enfermedad en anexos y partes blandas*

En VOYAGE 1 y 2, se observaron mejorías significativas en la psoriasis de cuero cabelludo, manos y pies y uñas (medida por la Evaluación Global del Investigador Específica del Cuero Cabelludo [ss-IGA], Evaluación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

Global del Investigador de Manos y Pies (hf-IGA), Evaluación Global del Médico de las Uñas [f-IGA] y el Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal [NAPSI], respectivamente) en pacientes tratados con guselkumab, en comparación con los pacientes tratados con placebo a la Semana 16 ( $p < 0,001$ ). Guselkumab demostró superioridad en comparación con adalimumab para la psoriasis de cuero cabelludo y de manos y pies a la Semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ( $p < 0,001$ ). Ver la Tabla 2 a continuación.

|                                   | VOYAGE 1    |                          |                          | VOYAGE 2   |                          |                          |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------|--------------------------|------------|--------------------------|--------------------------|
|                                   | Placebo     | Guselkumab               | Adalimumab               | Placebo    | Guselkumab               | Adalimumab               |
| <b>ss-IGA (N)<sup>a</sup></b>     | 145         | 277                      | 286                      | 202        | 408                      | 194                      |
| ss-IGA 0/1 <sup>b</sup> , n (%)   |             |                          |                          |            |                          |                          |
| Semana 16                         | 21 (14,5)   | 231 (83,4) <sup>c</sup>  | 201 (70,3) <sup>d</sup>  | 22 (10,9)  | 329 (80,6) <sup>c</sup>  | 130 (67,0) <sup>d</sup>  |
| Semana 24                         | -           | 234 (84,5)               | 198 (69,2) <sup>e</sup>  | -          | 348 (85,3)               | 131 (67,5) <sup>e</sup>  |
| Semana 48                         | -           | 217 (78,3)               | 173 (60,5) <sup>e</sup>  | -          | -                        | -                        |
| <b>hf-IGA (N)<sup>a</sup></b>     | 43          | 90                       | 95                       | 63         | 114                      | 56                       |
| hf-IGA 0/1 <sup>b</sup> , n (%)   |             |                          |                          |            |                          |                          |
| Semana 16                         | 6 (14,0)    | 66 (73,3) <sup>f</sup>   | 53 (55,8) <sup>d</sup>   | 9 (14,3)   | 88 (77,2) <sup>f</sup>   | 40 (71,4) <sup>d</sup>   |
| Semana 24                         | -           | 71 (78,9)                | 54 (56,8) <sup>e</sup>   | -          | 93 (81,6)                | 37 (66,1) <sup>g</sup>   |
| Semana 48                         | -           | 68 (75,6)                | 59 (62,1) <sup>g</sup>   | -          | -                        | -                        |
| <b>f-IGA (N)<sup>a</sup></b>      | 88          | 174                      | 173                      | 123        | 246                      | 124                      |
| f-IGA 0/1, n (%)                  |             |                          |                          |            |                          |                          |
| Semana 16                         | 14 (15,9)   | 68 (39,1) <sup>f</sup>   | 88 (50,9) <sup>d</sup>   | 18 (14,6)  | 128 (52,0) <sup>f</sup>  | 74 (59,7) <sup>d</sup>   |
| Semana 24                         | -           | 98 (56,3)                | 108 (62,4) <sup>h</sup>  | -          | 154 (62,6)               | 83 (66,9) <sup>h</sup>   |
| Semana 48                         | -           | 130 (74,7)               | 107 (61,8) <sup>g</sup>  | -          | -                        | -                        |
| <b>NAPSI (N)<sup>a</sup></b>      | 99          | 194                      | 191                      | 140        | 280                      | 140                      |
| Porcentaje de Mejoría, media (DE) |             |                          |                          |            |                          |                          |
| Semana 16                         | -0,9 (57,9) | 34,4 (42,4) <sup>f</sup> | 38,0 (53,9) <sup>d</sup> | 1,8 (53,8) | 39,6 (45,6) <sup>f</sup> | 46,9 (48,1) <sup>d</sup> |
| Semana 24                         | -           | 49,8 (44,2)              | 49,4 (60,0) <sup>h</sup> | -          | 55,0 (46,8)              | 53,7 (49,5) <sup>h</sup> |
| Semana 48                         | -           | 68,1 (43,0)              | 61,4 (49,2) <sup>h</sup> | -          | -                        | -                        |

<sup>a</sup> Incluye sólo sujetos con puntuaciones de ss-IGA, f-IGA, hf-IGA  $\geq 2$  al nivel basal o puntuación NAPSI basal  $> 0$ .

<sup>b</sup> Incluye sólo sujetos que alcanzaron mejoría  $\geq 2$  grados en las calificaciones desde el nivel basal en ss-IGA y/o hf-IGA.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  para comparación entre guselkumab y placebo para el punto final secundario principal.

<sup>d</sup> No se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

<sup>e</sup>  $p \leq 0,001$  para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

<sup>f</sup>  $p \leq 0,001$  para la comparación entre guselkumab y placebo.

<sup>g</sup>  $p < 0,05$  para comparación entre guselkumab y adalimumab.

<sup>h</sup>  $p =$  no significativo para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

*Calidad de vida relacionados con la salud/Desenlaces reportados por el paciente*

En VOYAGE 1 y VOYAGE 2 se observaron mejorías significativamente mayores en la calidad de vida relacionada con la salud, medida por el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI) y en los síntomas de psoriasis reportados por el paciente (picazón, dolor, ardor, escozor y tirantez) y signos (sequedad, agrietamiento, incrustaciones, descamación, desprendimiento, enrojecimiento y sangrado) medidos por el Diario de Síntomas y Signos de Psoriasis (PSSD) en pacientes con guselkumab, en comparación con los pacientes tratados con placebo a la Semana 16, y en comparación con los pacientes con adalimumab a la Semana 24 (Tabla 3). Los signos de mejoría en los resultados reportados por el paciente persistieron hasta la Semana 48 (VOYAGE 1).

**Tabla 3: Resumen de los Desenlaces Reportados por los Pacientes en VOYAGE 1 y VOYAGE 2**

|  | VOYAGE 1 |            |            | VOYAGE 2 |            |            |
|--|----------|------------|------------|----------|------------|------------|
|  | Placebo  | Guselkumab | Adalimumab | Placebo  | Guselkumab | Adalimumab |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

|  |             |                           |                           |             |                           |                           |
|--|-------------|---------------------------|---------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|
| <b>DLQI</b> , sujetos con puntuación basal                       | 170         | 322                       | 328                       | 248         | 495                       | 247                       |
| Cambio desde el nivel basal, media (desviación estándar)         |             |                           |                           |             |                           |                           |
| Semana 16  | -0,6 (6,4)  | -11,2 (7,2) <sup>a</sup>  | -9,3 (7,8) <sup>b</sup>   | -2,6 (6,9)  | -11,3 (6,8) <sup>c</sup>  | -9,7 (6,8) <sup>d</sup>   |
| Semana 24  | -           | -11,6 (7,6)               | -9,5 (7,9) <sup>b</sup>   | -           | -11,9 (7,0)               | -9,9 (7,4) <sup>b</sup>   |
| Semana 48  | -           | -11,8 (7,8)               | -9,2 (8,3) <sup>b</sup>   | -           | -                         | -                         |
| <b>PSSD</b> , sujetos con puntuación basal                       | 129         | 249                       | 274                       | 198         | 411                       | 201                       |
| Cambio desde el nivel basal, media (desviación estándar)         |             |                           |                           |             |                           |                           |
| <b>Puntuación de síntomas</b>                                    |             |                           |                           |             |                           |                           |
| Semana 16  | -3,0 (19,6) | -41,9 (24,6) <sup>a</sup> | -35,4 (28,5) <sup>b</sup> | -8,3 (23,7) | -40,4 (26,5) <sup>c</sup> | -32,8 (24,9) <sup>d</sup> |
| Semana 24  | -           | -44,0 (24,6)              | -36,0 (28,4) <sup>d</sup> | -           | -42,1 (26,8)              | -31,9 (27,0) <sup>d</sup> |
| Semana 48  | -           | -45,3 (25,5)              | -32,5 (31,1) <sup>d</sup> | -           | -                         | -                         |
| <b>Puntuación de signos</b>                                      |             |                           |                           |             |                           |                           |
| Semana 16  | -4,1 (17,9) | -44,6 (22,0) <sup>a</sup> | -39,7 (26,4) <sup>b</sup> | -9,8 (22,8) | -42,9 (23,7) <sup>a</sup> | -34,6 (23,5) <sup>d</sup> |
| Semana 24  | -           | -47,2 (22,2)              | -40,1 (26,5) <sup>d</sup> | -           | -44,5 (24,1)              | -33,6 (25,3) <sup>d</sup> |
| Semana 48  | -           | -47,9 (23,1)              | -36,6 (29,3) <sup>d</sup> | -           | -                         | -                         |
| <b>Puntuación de síntomas</b> , sujetos con puntuación basal > 0 | 129         | 248                       | 273                       | 198         | 410                       | 200                       |
| Puntuación de síntomas = 0, n (%)                                |             |                           |                           |             |                           |                           |
| Semana 16  | 1 (0,8)     | 67 (27,0) <sup>a</sup>    | 45 (16,5) <sup>b</sup>    | 0           | 112 (27,3) <sup>a</sup>   | 30 (15,0) <sup>d</sup>    |
| Semana 24  | -           | 90 (36,3)                 | 59 (21,6) <sup>c</sup>    | -           | 144 (35,1)                | 45 (22,5) <sup>c</sup>    |
| Semana 48  | -           | 104 (41,9)                | 63 (23,1) <sup>d</sup>    | -           | -                         | -                         |
| <b>Puntuación de signos</b> , sujetos con puntuación basal > 0   | 129         | 248                       | 274                       | 198         | 411                       | 201                       |
| Puntuación de signos = 0, n (%)                                  |             |                           |                           |             |                           |                           |
| Semana 16  | 0           | 50 (20,2) <sup>a</sup>    | 32 (11,7) <sup>b</sup>    | 0           | 86 (20,9) <sup>a</sup>    | 21 (10,4) <sup>d</sup>    |
| Semana 24  | -           | 73 (29,4)                 | 40 (14,6) <sup>d</sup>    | -           | 114 (27,7)                | 34 (16,9) <sup>f</sup>    |
| Semana 48  | -           | 89 (35,9)                 | 51 (18,6) <sup>d</sup>    | -           | -                         | -                         |

<sup>a</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

<sup>b</sup> No se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

<sup>c</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo para los puntos finales secundarios principales.

<sup>d</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

<sup>e</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab para los puntos finales secundarios principales.

<sup>f</sup> p = 0,003 para comparación entre guselkumab y adalimumab.

En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente mayor respecto al valor basal en comparación con el placebo a la Semana 16 en las puntuaciones de resumen de componentes físicos y mentales del cuestionario de salud de 36 ítems Forma Corta (SF-36) (5,5 vs. 0,9 y 5,6 vs. 0,6, todos p < 0,001, respectivamente) y en las puntuaciones de ansiedad y depresión medidas por la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) (-1,1 vs. -0,2 y -1,6 vs. -0,1, p < 0,001, respectivamente); los pacientes con tratados guselkumab también experimentaron una mejoría significativamente mayor en todas las puntuaciones (demanda física, manejo del tiempo, mental-interpersonal, demanda de salida) del Cuestionario de Limitaciones de Trabajo (WLQ) en comparación con el placebo. Las mejorías en SF-36, HADS y WLQ se mantuvieron hasta la Semana 48 entre los sujetos asignados aleatoriamente a la terapia de mantenimiento a la Semana 28.

### NAVIGATE

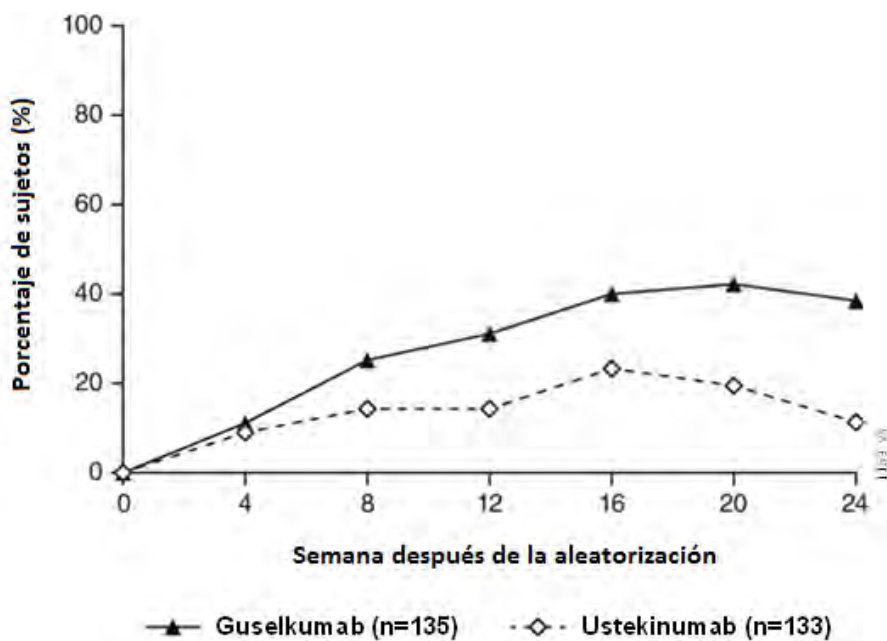
El estudio NAVIGATE examinó la eficacia de guselkumab en pacientes que tuvieron una respuesta inadecuada (es decir, que no habían logrado una respuesta “aclorada” o “mínima” definida como IGA  $\geq$  2) a ustekinumab a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

la Semana 16. Todos los pacientes recibieron ustekinumab de manera abierta a las Semanas 0 y 4. A la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación de IGA  $\geq 2$  fueron asignados aleatoriamente a continuar el tratamiento con ustekinumab q12s, o iniciar el tratamiento con guselkumab a las Semanas 16, 20 y q8s a partir de entonces. Las características basales de los sujetos asignados aleatoriamente fueron similares a las observadas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2.

Después de la asignación aleatoria, el punto final primario fue el número de visitas después de la asignación aleatoria entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes alcanzaron una puntuación de IGA 0/1 y tuvieron una mejoría  $\geq 2$  grados. Los pacientes fueron examinados a intervalos de cuatro semanas hasta un total de cuatro visitas. Entre los pacientes que respondieron inadecuadamente a ustekinumab al tiempo de la asignación aleatoria, se observó una mejoría significativamente mayor de la eficacia en los pacientes que cambiaron al tratamiento con guselkumab en comparación con los pacientes que continuaron el tratamiento con ustekinumab. Entre 12 y 24 semanas después de la asignación aleatoria, los pacientes con guselkumab alcanzaron una puntuación IGA 0/1 con una mejoría  $\geq 2$  grados dos veces más frecuentemente que los pacientes de ustekinumab (media de 1,5 vs. 0,7 visitas, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Se observaron resultados similares para el número de visitas en las que los pacientes lograron una respuesta PASI 90 o una puntuación de IGA de aclarada (0). Además, a 12 semanas después de la asignación aleatoria, una mayor proporción de pacientes con guselkumab en comparación con ustekinumab alcanzaron una puntuación IGA 0/1 y mejoría  $\geq 2$  grados (31,1% vs. 14,3%,  $p = 0,001$ ) y respuesta PASI 90 (48 % vs. 23%, respectivamente,  $p < 0,001$ ). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron tan pronto como 4 semanas después de la asignación aleatoria, y alcanzaron un máximo 24 semanas después de la asignación aleatoria (ver Figura 2). No se encontraron nuevos hallazgos de seguridad en pacientes que cruzaron de ustekinumab a guselkumab.

**Figura 2: Porcentaje de Sujetos que Alcanzaron una Puntuación IGA de Aclarada (0) o Mínima (1) y al menos una Mejoría de 2 Grados en IGA de la Semana 0 a la Semana 24 por Visita después de la Asignación Aleatoria en NAVIGATE**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

### **Propiedades farmacocinéticas**

#### Absorción

Después de una inyección subcutánea única de 100 mg en sujetos sanos, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima media ( $\pm$  DE) ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de  $8,09 \pm 3,68$   $\mu\text{g/ml}$  a aproximadamente 5,5 días después de la dosis.

Las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron a la Semana 20 después de la administración subcutánea múltiple de 100 mg de guselkumab a las Semanas 0 y 4 y cada 8 semanas después de entonces. Las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario ( $\pm$  DE) en dos estudios Fase III fueron  $1,15 \pm 0,73$   $\mu\text{g/ml}$  y  $1,23 \pm 0,84$   $\mu\text{g/ml}$ .

La biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una inyección subcutánea única de 100 mg se estimó en aproximadamente 49% en sujetos sanos.

#### Distribución

El volumen promedio de distribución durante la fase terminal ( $V_z$ ) después de una administración intravenosa única a sujetos sanos varió de aproximadamente 7 a 10 L en todos los estudios.

#### Biotransformación

La ruta exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab no se ha caracterizado. Como AcM IgG humano, se supone que guselkumab sea degradado en péptidos pequeños y aminoácidos a través de rutas catabólicas, de la misma manera que la IgG endógena.

#### Eliminación

La depuración (D) sistémica media después de una administración intravenosa única a sujetos sanos varió de 0,288 a 0,479 L/día en todos los estudios. La vida media ( $t_{1/2}$ ) de guselkumab fue aproximadamente 17 días en sujetos sanos y aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placa en todos los estudios.

#### Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica de guselkumab ( $C_{m\acute{a}x}$  y ABC) aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis después de una inyección subcutánea única en dosis de 10 mg a 300 mg en sujetos sanos o pacientes con psoriasis en placa.

#### Pacientes ancianos

No se han realizado estudios específicos en pacientes ancianos. De los 1384 pacientes con psoriasis en placa expuestos a guselkumab e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 años de edad o más, incluyendo 4 pacientes que tenían 75 años de edad o más. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que no hubo cambios aparentes en la estimación de D/F en pacientes  $\geq 65$  años de edad, en comparación con pacientes  $< 65$  años de edad, lo que sugiere que no es necesario ajustar la dosis en pacientes ancianos.

#### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha realizado ningún estudio específico para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un AcM IgG, sea baja y de menor importancia; de forma similar, no se espera que el deterioro hepático influya en la depuración de guselkumab, ya que los AcM IgG son eliminados principalmente por catabolismo intracelular.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

## **POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN**

TREMIFYA está diseñado para ser aplicado bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis en placa.

### **Posología**

La dosis recomendada de TREMIFYA, es de 100 mg por inyección subcutánea las Semanas 0 y 4, seguida de una dosificación de mantenimiento cada 8 semanas.

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en pacientes que no han experimentado una respuesta después de 16 semanas de tratamiento.

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No es necesario ajustar la dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

#### *Insuficiencia renal o hepática*

TREMIFYA no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. No es posible hacer recomendaciones de dosis.

#### *Población pediátrica*

Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de TREMIFYA en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

### **Método de administración**

TREMIFYA es para inyección subcutánea. De ser posible, se deben evitar las áreas de la piel que muestran psoriasis, como sitios de inyección.

Después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes pueden inyectarse TREMIFYA si un médico determina que es apropiado. Sin embargo, el médico debe asegurar un seguimiento adecuado de los pacientes. Los pacientes deben ser instruidos para inyectarse la cantidad total de TREMIFYA, de acuerdo con las “Instrucciones para la Administración” incluidas por separado en el estuche.

La sección “Precauciones especiales de disposición y otras manipulaciones” y el folleto “Instrucciones para la Administración” contienen instrucciones adicionales sobre la preparación y las precauciones especiales de manipulación.

## **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad severa a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE USO ESPECIALES**

### Infecciones

TREMIFYA puede aumentar el riesgo de infección. En los estudios clínicos, se han reportado infecciones en 23% de los pacientes del grupo TREMIFYA versus 21% de los pacientes en el grupo placebo, durante 16 semanas de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

tratamiento. Las tasas de infecciones serias para el grupo TREMFYA y el grupo placebo fueron  $\leq 0,2\%$ . El tratamiento con TREMFYA no debe ser iniciado en pacientes con una infección activa clínicamente importante, hasta que la infección remita o sea tratada adecuadamente.

Instruya a los pacientes tratados con TREMFYA para que acudan al médico, si aparecen signos o síntomas de infección crónica o aguda, clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o **grave** o no responde a la terapia estándar, monitoree al paciente y descontinúe el uso de TREMFYA, hasta que la infección remita.

#### Evaluación previa al tratamiento de la tuberculosis

En los estudios clínicos, los pacientes con tuberculosis (TB) latente, que fueron tratados simultáneamente con TREMFYA y profilaxia apropiada para la TB, no desarrollaron TB. Evalúe los pacientes para detectar infección de TB antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA. Inicie el tratamiento para la TB latente, antes de administrar TREMFYA. Los pacientes que reciben TREMFYA, deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. No administre TREMFYA a pacientes con infección de TB activa. Considere el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el TREMFYA, en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en quienes no se pueda confirmar un curso de tratamiento adecuado.

#### Hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad **grave**, se debe interrumpir la administración de TREMFYA inmediatamente, e iniciar el tratamiento apropiado.

#### Inmunizaciones

Antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA, considere la posibilidad de completar todas las inmunizaciones apropiadas, de acuerdo con las pautas de inmunización actuales. Evite el uso de vacunas vivas en pacientes tratados con TREMFYA. No hay datos disponibles sobre la respuesta a las vacunas vivas o inactivas.

**Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento con TREMFYA durante al menos 12 semanas después de la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico prescriptor debe consultar la ficha técnica de la vacuna específica para información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.**

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Un estudio *in vitro* utilizando hepatocitos humanos, reveló que la IL-23 no alteró las actividades enzimáticas del CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 o 3A4). Estos resultados sugieren que no hay necesidad de ajustes de la dosis para los sustratos del CYP450.

No se deben administrar vacunas vivas, mientras un paciente esté recibiendo terapia con TREMFYA (ver también la sección “Advertencias y precauciones de uso especiales”).

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y, por al menos, 12 semanas siguientes al tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

### Embarazo

No hay datos sobre el uso de guselkumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos sobre la gestación, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección “Datos de seguridad preclínica”). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de TREMFYA durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos e inmunoglobulinas se excretan en la leche humana, y debido a la posibilidad de reacciones adversas de guselkumab en lactantes, se debe tomar la decisión de suspender la lactancia materna o suspender el tratamiento con TREMFYA, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna al niño y el beneficio de la terapia con TREMFYA a la madre.

### Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección “Datos de seguridad preclínica”).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

TREMFYA no tiene influencia o es mínima, sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

### **Datos de seguridad preclínica**

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los humanos con base en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre- y postnatal.

En estudios de toxicidad de dosis repetidas en monos cinomolgos, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea a dosis de hasta 50 mg/kg/semana por 5 semanas IV y por 24 semanas SC. Además, no se observaron efectos adversos de inmunotoxicidad o farmacología de seguridad cardiovascular durante la realización de los estudios de toxicidad de dosis repetidas ni en un estudio dirigido de farmacología de seguridad cardiovascular en monos cinomolgos.

No se observaron alteraciones preneoplásicas en las evaluaciones histopatológicas de animales tratados hasta por 24 semanas o después del período de recuperación de 12 semanas durante el cual el fármaco fue detectable en el suero. Las dosis en los estudios en animales fueron hasta aproximadamente 45 veces superiores a la dosis de 100 mg propuesta para la administración a pacientes con psoriasis en placa (con base en un paciente con un peso corporal de 90 kg) y produjo concentraciones séricas máximas en monos más de 100 veces mayores que la observada en humanos.

No se realizaron estudios de mutagenicidad o de carcinogenicidad con guselkumab.

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de TREMFYA en sujetos con psoriasis en placa moderada a severa, se basa en datos de un estudio Fase II y tres estudios Fase III. De los 1748 sujetos tratados con TREMFYA, 1393 sujetos fueron expuestos durante al menos 6 meses (24 semanas) y 728 sujetos fueron expuestos durante al menos 1 año (es

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMIFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

decir, tratados hasta la Semana 48). La mayoría de los sujetos (n = 1583) recibieron un régimen de dosificación de 100 mg de TREMFYA, como inyección subcutánea cada 8 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (> 1%) fueron, eritema en el sitio de inyección y gastroenteritis.

Lista tabulada de reacciones adversas

El perfil de reacciones adversas de TREMFYA en 823 pacientes con psoriasis en placa moderada a **grave**, se basa en datos agrupados de dos estudios Fase III, controlados con placebo.

La Tabla 4 muestra una lista de las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos de psoriasis en placa. Las reacciones adversas se clasifican por Clase de Sistemas y Órganos MedDRA y por frecuencia, usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10,000$  a  $<1/1,000$ ), muy raras ( $<1/10,000$ ), frecuencia desconocida (no se puede estimar con base en los datos disponibles).

**Tabla 4: Lista de Reacciones Adversas en Estudios Clínicos<sup>a</sup>**

| Clase de Sistemas y Órganos                                      | Frecuencia                    | RAD  |
|--|-------------------------------|--|
| Infecciones e infestaciones                                      | Frecuentes                    | Gastroenteritis  |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Frecuentes<br>Poco Frecuentes | Eritema en el sitio de inyección<br>Dolor en el sitio de inyección |

<sup>a</sup> Estudios clínicos controlados con placebo (Fase III) en pacientes con psoriasis en placa expuestos a guselkumab o placebo hasta 16 semanas de duración del tratamiento

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

*Gastroenteritis*

En dos estudios clínicos Fase III, durante el período controlado con placebo, se reportó gastroenteritis con mayor frecuencia en el grupo tratado con TREMFYA (1,1%) que en el grupo placebo (0,7%). Los eventos adversos de gastroenteritis fueron no **graves** y no condujeron a la discontinuación del TREMFYA hasta la Semana 48.

*Reacciones en el sitio de la inyección*

En dos estudios clínicos Fase III, hasta la semana 48, 0,7% de las inyecciones de TREMFYA y 0,3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el sitio de la inyección. Los eventos adversos de eritema en el sitio de la inyección y dolor en el sitio de la inyección fueron de intensidad leve a moderada, ninguno fue **grave** y ninguno obligó a discontinuar el tratamiento con TREMFYA.

*Inmunogenicidad*

La inmunogenicidad de TREMFYA se evaluó con un inmunoensayo sensible y tolerante al fármaco. En los análisis combinados Fase II y Fase III, menos de 6% de los sujetos tratados con TREMFYA, desarrollaron anticuerpos contra el fármaco durante 52 semanas de tratamiento. De los sujetos que desarrollaron anticuerpos contra el fármaco, aproximadamente 7% tenía anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale a 0,4% de todos los sujetos tratados con TREMFYA. Los anticuerpos contra el fármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el sitio de la inyección.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de las sospechas de reacciones adversas, después de la aprobación del medicamento es importante. Permite seguir controlando la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se exige a los profesionales de salud, que reporten cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reportes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se han administrado dosis únicas intravenosas de guselkumab hasta 987 mg (10 mg/kg) a voluntarios sanos y dosis únicas subcutáneas de guselkumab hasta 300 mg, a pacientes con psoriasis en placa en estudios clínicos, sin observar toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, monitoree al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administre el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

### **INCOMPATIBILIDADES**

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

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en heladera (2 °C - 8 °C). No congelar.  
Mantenga la jeringa prellenada en el estuche para protegerla de la luz.

### **PRESENTACIÓN**

TREMFYA 100 mg/mL se suministra en una jeringa prellenada de uso único, con una aguja fija y un protector de aguja sin látex, montada en un dispositivo de seguridad pasivo.

### **PRECAUCIONES ESPECIALES DE DISPOSICIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

Después de retirar la jeringa prellenada de la heladera, mantenga la jeringa prellenada dentro del estuche y espere 30 minutos antes de inyectar TREMFYA para que alcance la temperatura ambiente. La jeringa prellenada no debe ser sacudida.

Se recomienda una inspección visual de la jeringa prellenada antes de usar. La solución debe ser transparente, incolora a amarillo claro, y puede contener algunas pequeñas partículas blancas o claras de proteína. TREMFYA no se debe usar si la solución está turbia o coloreada, o si contiene partículas grandes.

Cada paquete de TREMFYA está provisto de un folleto separado “Instrucciones para la Administración” que describe en detalle la preparación y administración de la jeringa prellenada.

TREMFYA no contiene conservantes; por tanto, no se debe usar ningún resto no usado del producto que permanezca en la jeringa.

Los medicamentos no usados o los residuos deberán desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Elaborado por: CILAG AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Switzerland

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
TREMFYA SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1mL

**Centro de Atención al Cliente:**

**Por correo electrónico:** [infojanssen@janch.jnj.com](mailto:infojanssen@janch.jnj.com)

**Por teléfono:** 800-835-161

**Fecha de última revisión:** Basado en EMA Noviembre, 2016.