

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada pluma precargada contiene 45 mg de guselkumab en 0,45 ml. 1 ml de la solución contiene 100 mg de guselkumab.

Cada pluma precargada puede suministrar de 0,1 ml a 0,45 ml (correspondientes a de 10 mg a 45 mg de guselkumab) en incrementos de 0,05 ml.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,3 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable) en pluma precargada (VarioJect)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas pediátrica

Tremfya está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años candidatos a tratamiento sistémico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la psoriasis en placas.

Posología

La pluma precargada de 45 mg/0,45 ml es para pacientes pediátricos a partir de 6 años con un peso corporal inferior a 40 kg.

Cada pluma precargada es para un solo uso en un solo paciente, y debe desecharse inmediatamente después de su uso.

Psoriasis en placas pediátrica (de 6 a 17 años)

Niños a partir de 6 años con un peso corporal inferior a 40 kg

La dosis recomendada se muestra a continuación en la Tabla 1, hasta un máximo de 45 mg, administrada mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Tabla 1: Dosis recomendada de guselkumab para inyección subcutánea en pacientes pediátricos con un peso corporal inferior a 40 kg

Peso corporal (kg) (en el momento de la administración de dosis)	Dosis (mg)
12-15 kg	20
16-19 kg	25
20-23 kg	30
24-26 kg	35
27-30 kg	40
31-39 kg	45

Niños a partir de 6 años con un peso corporal igual o superior a 40 kg

Para los niños con un peso corporal de 40 kg o más, se dispone de una jeringa precargada de 100 mg. Para más información sobre la posología y la forma de administración, véase la sección 4.2 de la ficha técnica de Tremfya 100 mg jeringa precargada.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en los pacientes pediátricos que no hayan respondido al cabo de 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal o hepática

Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en pacientes menores de 6 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Si es posible, se deben evitar como lugar de inyección las zonas de la piel que presenten psoriasis.

Tremfya no está destinado a la autoadministración por parte de pacientes pediátricos. Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, un cuidador podrá inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los cuidadores que inyecten la cantidad prescrita de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase.

Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 **Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas a la edad con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento 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.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,3 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y disminuyen a concentraciones bajas poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 2 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 2: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática alterada, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 3). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 3: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24 ^a			Hasta 1 año ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselkumab 100 mg c8s N = 373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N = 371 ^c	guselkumab 100 mg c8s N = 373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N = 371 ^c
ALT					
> 1 a ≤ 3 x LSN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 a ≤ 5 x LSN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x LSN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 a ≤ 3 x LSN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 a ≤ 5 x LSN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x LSN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a periodo controlado con placebo

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de

los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto de fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n = 145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n = 12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de fase III realizado en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En el estudio pediátrico de fase III, el 18 % (n = 21) de los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco hasta la semana 44. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, ninguno tenía anticuerpos clasificados como neutralizantes. Los anticuerpos contra el guselkumab no se asociaron a cambios en la farmacocinética, la eficacia clínica o el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección. Sin embargo, el número de pacientes con anticuerpos contra el guselkumab es demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto en la eficacia y la seguridad del guselkumab.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa, aproximadamente el 12 % (n = 58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n = 9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n = 30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n = 2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n = 24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n = 3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Población pediátrica

Psoriasis en placas

La seguridad de guselkumab se evaluó en un estudio de fase III controlado con placebo y con medicación activa en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. En este

estudio clínico se evaluó la seguridad durante un máximo de 52 semanas en 120 pacientes de 6 a 17 años de edad. El perfil de seguridad de la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg en pacientes pediátricos de 6 a 17 años, fue consistente con el perfil de seguridad comunicado en los estudios de adultos con psoriasis en placas (ver sección 4.2)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas y la artritis psoriásica mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc-gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados

son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos

La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron evaluadas en tres estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

VOYAGE 1 y VOYAGE 2

En dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo y adalimumab en 1 829 pacientes adultos. Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (N = 825) recibieron 100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (N = 582) recibieron 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 1, y seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 23 (VOYAGE 2). En ambos estudios, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo (N = 422) recibieron guselkumab 100 mg en las Semanas 16 y 20 y luego c8s. En VOYAGE 1, todos los pacientes, incluyendo aquellos aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0, empezaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la semana 52. En VOYAGE 2, los pacientes aleatorizados a recibir guselkumab en la Semana 0 que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index 90, PASI 90) en la semana 28 se volvieron a aleatorizar para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (retirada del tratamiento). Los pacientes con retirada del tratamiento reiniciaron guselkumab (administrado en el momento de retratamiento, 4 semanas después y luego c8s) cuando presentaron una pérdida de al menos el 50 % de su mejoría en la respuesta PASI en la Semana 28. Los pacientes aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0 que no habían logrado una respuesta PASI 90 recibieron guselkumab en las Semanas 28, 32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la Semana 76.

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes en las poblaciones de VOYAGE 1 y 2, con una mediana de Superficie Corporal Afectada (Body Surface Area, BSA) del 22 % y 24 %, una mediana de puntuación basal del PASI de 19 en ambos estudios, una mediana de puntuación basal del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) de 14 y 14,5, una puntuación basal en la Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment, IGA) de gravedad en el 25 % y 23 % de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19 % y 18 % de los pacientes, respectivamente.

De todos los pacientes incluidos en VOYAGE 1 y 2, el 32 % y el 29 % no habían recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional, el 54 % y el 57 % habían recibido previamente fototerapia y el 62 % y 64 % habían recibido previamente tratamiento sistémico convencional, respectivamente. En ambos estudios, el 21 % había recibido previamente tratamiento biológico, incluyendo un 11 % que había recibido al menos un fármaco contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y aproximadamente el 10 % había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables co-primarias de VOYAGE 1 y 2 fueron el porcentaje de pacientes que

consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 4).

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo y adalimumab en la semana 16 y en comparación con adalimumab en las semanas 24 y 48. Los resultados de eficacia esenciales de las variables primarias y las variables secundarias principales de los estudios se muestran a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen de las respuestas clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.

^c p < 0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables co-primarias.

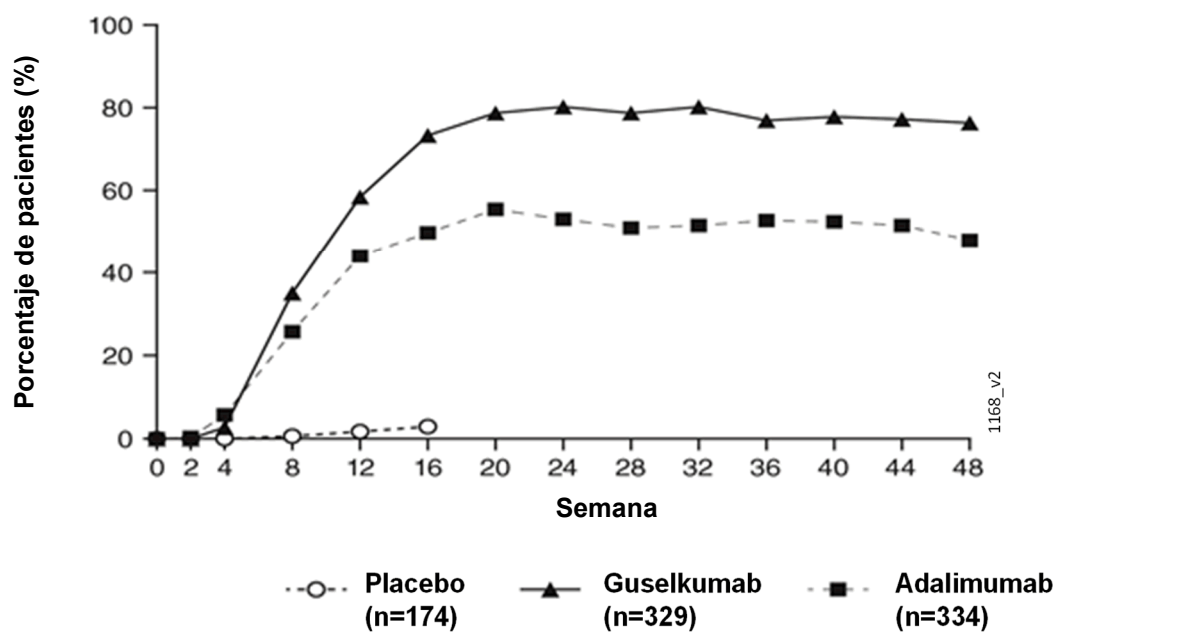
^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

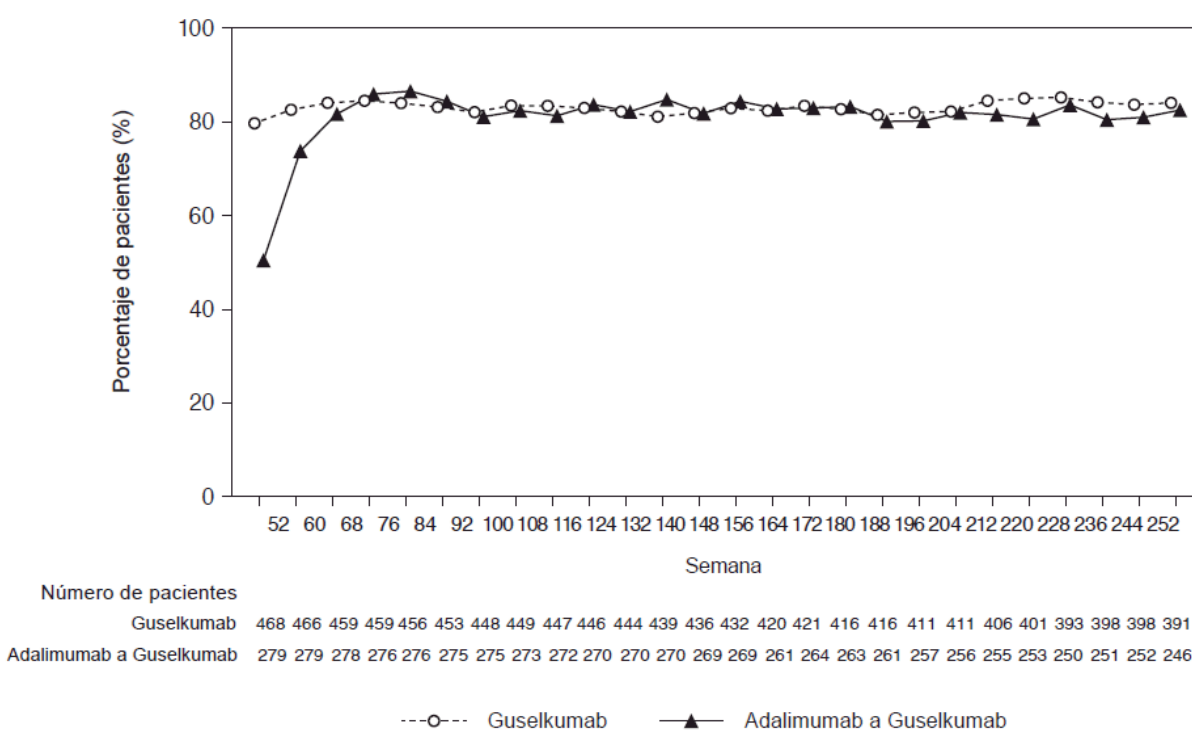
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la Semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (ver Figura 1).

Figura 1: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la Semana 0) en VOYAGE 1



En VOYAGE 1, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab, se mantuvo la tasa de respuesta PASI 90 desde la Semana 52 hasta la Semana 252. Para los pacientes aleatorizados a adalimumab en la Semana 0 que fueron reasignados al grupo de guselkumab en la Semana 52, la tasa de respuesta PASI 90 fue en aumento desde la Semana 52 hasta la Semana 76 y se mantuvo después hasta la Semana 252 (ver Figura 2).

Figura 2: Porcentaje de pacientes que lograron respuesta PASI 90 en función de la visita en la fase abierta en VOYAGE 1



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas, con independencia de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica

concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

En VOYAGE 2, el 88,6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la Semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36,8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la Semana 28 ($p < 0,001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. Entre los pacientes a los que se les retiró el tratamiento y que posteriormente reiniciaron guselkumab, el 80 % recuperó una respuesta PASI 90 en la evaluación realizada 20 semanas después del comienzo del retratamiento.

En VOYAGE 2, de los 112 pacientes aleatorizados a adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 66 % y el 76 % alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 y 44 semanas de tratamiento con guselkumab, respectivamente. Además, entre los 95 pacientes aleatorizados a guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 36 % y el 41 % lograron una respuesta PASI 90 con 20 y 44 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab, respectivamente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

Enfermedad regional

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativas de la psoriasis en el cuero cabelludo, manos y pies, y uñas (medidas con la Evaluación global por el investigador específica del cuero cabelludo [ss-IGA], la Evaluación global de las manos y/o pies por el médico [hf-PGA], la Evaluación global de las uñas por el médico [f-PGA] y el Índice de intensidad de la psoriasis ungueal [NAPSI], respectivamente) en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la Semana 16 ($p < 0,001$, Tabla 5). Guselkumab demostró superioridad frente a adalimumab en la psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis de manos y pies en la Semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, excepto para psoriasis en pie y mano en la Semana 24 [VOYAGE 2] y Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabla 5: Resumen de las respuestas de enfermedad regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Semana 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Semana 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semana 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Mejoría porcentual, media (DE)						
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, f-PGA, hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0 .

^b Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado ≥ 2 en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.

^c $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en la variable secundaria principal.

^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud/ Resultados comunicados por los pacientes

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativamente superiores de la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), y de los

síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y hemorragia) de psoriasis comunicados por los pacientes, medidos con el Diario de síntomas y signos de psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD), en los pacientes tratados con guselkumab comparado con los tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 6). Los signos de mejoría de los resultados comunicados por los pacientes se mantuvieron hasta la semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la semana 48 (VOYAGE 1). En VOYAGE 1, en los pacientes que recibieron tratamiento continuo con guselkumab, estas mejoras se mantuvieron durante la fase abierta hasta la Semana 252 (Tabla 7).

Tabla 6: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la semana 16 en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pacientes con puntuación basal	170	322	328	248	495	247
Variación con respecto al valor basal, media (desviación estándar)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Puntuación de los síntomas , pacientes con puntuación basal > 0	129	248	273	198	410	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Puntuación de los signos , pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^c p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo en las variables secundarias principales.

Tabla 7: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la fase abierta en VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Week 156	Week 252
Puntuación DLQI basal > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD Puntuación de los síntomas , pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	227	218	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)

PSSD						
Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	228	219	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

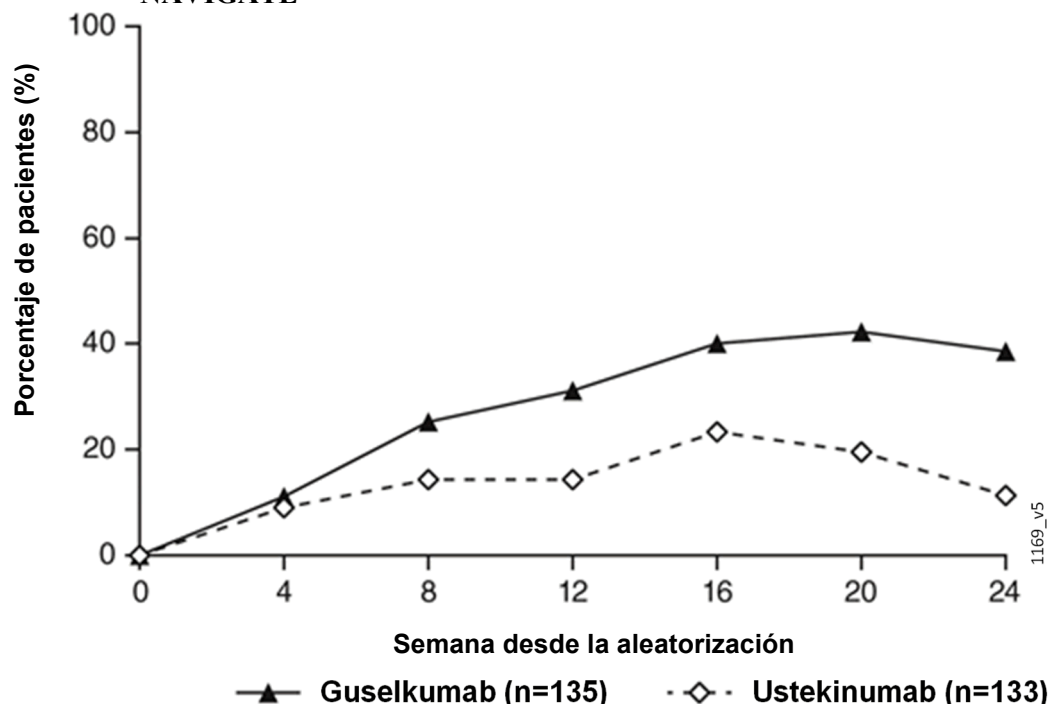
En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, según el Cuestionario de Salud (Short Form, SF36), la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario de Limitaciones en el Trabajo (Work Limitations Questionnaire, WLQ), respectivamente. Las mejorías del SF-36, la HADS y el WLQ se mantuvieron hasta la semana 48 y en la fase abierta hasta la Semana 252 entre los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento en la Semana 28.

NAVIGATE

El estudio NAVIGATE evaluó la eficacia de guselkumab en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada (es decir, no habían conseguido una respuesta de «desaparición de las lesiones» o «lesiones mínimas», definida como IGA ≥ 2) a ustekinumab en la Semana 16. Todos los pacientes (N = 871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg $\leq$ 100 kg y 90 mg $>$ 100 kg) en las Semanas 0 y 4. En la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación en IGA ≥ 2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab (N = 133) c12s o iniciar el tratamiento con guselkumab (N = 135) en las Semanas 16, 20 y c8s posteriormente. Las características basales de los pacientes aleatorizados eran semejantes a las observadas en VOYAGE 1 y 2.

Después de la aleatorización, la variable principal fue el número de visitas posteriores a la aleatorización entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥ 2 . Los pacientes fueron examinados en cuatro visitas en total con intervalos de cuatro semanas. Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó un aumento significativamente superior de la eficacia en los que cambiaron a guselkumab que en los que siguieron el tratamiento con ustekinumab. Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 versus 0,7 visitas, respectivamente, $p < 0,001$). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 (31,1 % versus 14,3 %, respectivamente; $p = 0,001$) y una respuesta PASI 90 (48 % versus 23 %, respectivamente, $p < 0,001$). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1 % y 9,0 %, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (ver la Figura 3). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de ustekinumab a guselkumab.

Figura 3: Porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación en IGA de desaparición de las lesiones (0) o lesiones mínimas (1) y al menos una mejoría de grado 2 en el IGA entre la semana 0 y la semana 24 por visita después de la aleatorización en NAVIGATE



ECLIPSE

La eficacia y la seguridad de guselkumab se investigaron también en un estudio doble ciego en comparación con secukinumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir guselkumab (N = 534; 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente c8s), o secukinumab (N = 514; 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente c4s). La última dosis se administró en la semana 44 en ambos grupos de tratamiento.

Las características basales de la enfermedad fueron consistentes con una población con psoriasis en placas de moderada a grave con una mediana de BSA de 20 %, una mediana de puntuación PASI de 18, y una puntuación IGA de gravedad para el 24 % de los pacientes.

Guselkumab fue superior a secukinumab, según se determinó mediante la variable primaria de la respuesta PASI 90 en la semana 48 (84,5 % frente a 70,0 %, $p < 0,001$). Se presentan las tasas comparativas de respuesta PASI en la Tabla 8.

Tabla 8: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Variable primaria		
Respuesta PASI 90 en la semana 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Variables secundarias principales		
Respuesta PASI 75 en la semana 12 y en la semana 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
Respuesta PASI 75 en la semana 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
Respuesta PASI 90 en la semana 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
Respuesta PASI 100 en la semana 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

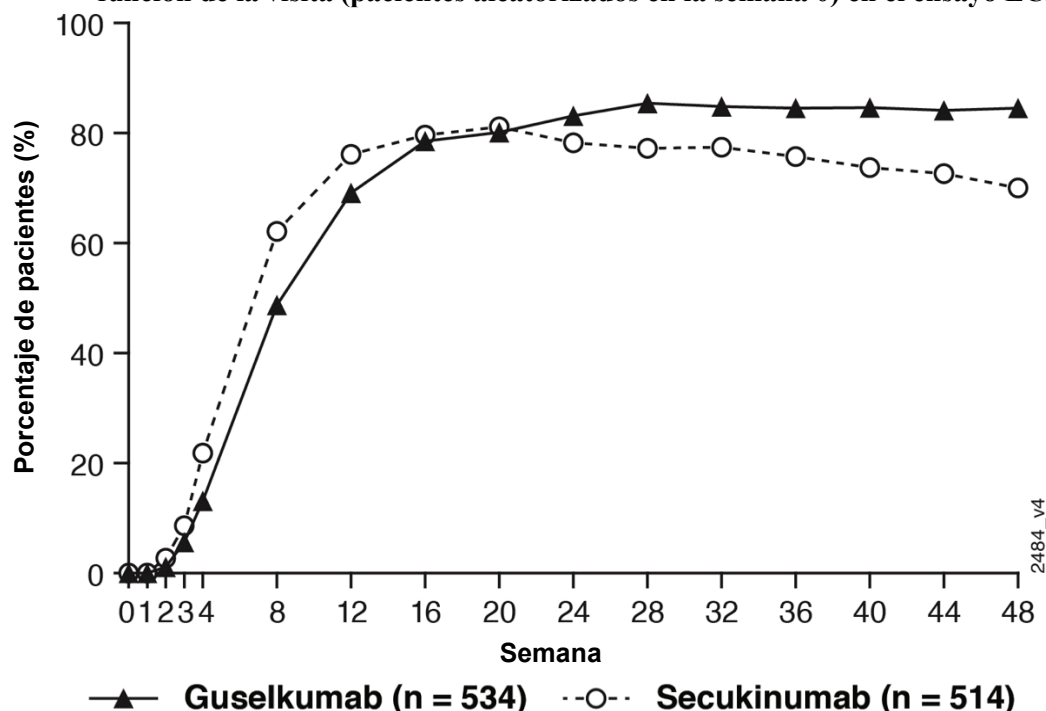
^a $p < 0,001$ para la superioridad

^b $p < 0,001$ para la no-inferioridad; $p = 0,062$ para la superioridad

^c no se realizaron análisis estadísticos formales

En la Figura 4 se presentan las tasas de respuesta PASI 90 con guselkumab y secukinumab hasta la semana 48.

Figura 4: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la semana 0) en el ensayo ECLIPSE



Población pediátrica

Psoriasis en placas pediátrica

La seguridad y eficacia de guselkumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y comparador biológico activo (PROTOSTAR) en 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico y que estaban controlados de forma inadecuada por la fototerapia y/o las terapias tópicas. PROTOSTAR se realizó en dos partes. La parte 1 consistió en un periodo aleatorizado de 16 semanas, controlado con placebo y comparador activo seguido de un periodo no comparativo de retirada y retratamiento o inicio del tratamiento con guselkumab hasta la semana 52. La parte 2 consistió en un grupo sin enmascaramiento de guselkumab hasta la semana 52.

Los pacientes inscritos tenían una puntuación IGA de ≥ 3 en una escala de 5 puntos de gravedad general de la enfermedad, un PASI ≥ 12 , y una BSA afectada mínima de ≥ 10 %, y al menos uno de los siguientes: 1) lesiones muy gruesas, 2) afectación facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 %, o 5) IGA=4. Se excluyó a los sujetos con psoriasis guttata, eritrodérmica o pustulosa.

En la parte 1, 92 pacientes de 6 a 17 años de edad fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea de guselkumab (n = 41) o placebo (n = 25) en las semanas 0, 4 y 12, o un comparador biológico activo (n = 26) semanalmente. En la parte 2, se inscribió a 28 pacientes adolescentes adicionales de 12 a 17 años de edad para recibir la inyección subcutánea de guselkumab en las semanas 0, 4, y cada 8 semanas a partir de entonces. En el grupo de guselkumab, los pacientes con un peso corporal inferior a 70 kg recibieron 1,3 mg/kg administrados con la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml, y los pacientes con un peso corporal de 70 kg o más recibieron 100 mg administrados con la jeringa precargada.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 75 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o 1 («mínimo») en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluían, entre

otros, la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 90, una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o una respuesta PASI 100 en la semana 16.

De los 92 pacientes de la parte comparativa del estudio, las características demográficas basales fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento. En total, más del 55 % eran varones, el 85 % eran blancos, la media del peso corporal era de aproximadamente 57,3 kg, y la media de edad era de 12,9 años, siendo un 33 % de los pacientes menores de 12 años.

Las características basales de la enfermedad fueron en general comparables en todos los grupos de tratamiento, con una mediana de BSA basal del 20 %, una mediana de la puntuación PASI basal de aproximadamente 17, y una puntuación IGA basal de grave para el 20 % (placebo) y el 24 % (guselkumab) de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 3,3 % de los pacientes.

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de resultados de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo en la semana 16. Los resultados de eficacia esenciales para los criterios de valoración del estudio se muestran en la Tabla 9 a continuación.

Tabla 9: Resumen de los criterios de valoración en la semana 16 en PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Valor de <i>p</i>
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0) o mínimo (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Con respuesta PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Con respuesta PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Con respuesta PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Cambio desde el inicio en CDLQI, MMC (IC del 95 %) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología infantil)

^a MMC = media de mínimos cuadrados

Más allá del periodo de 16 semanas controlado con placebo en la parte 1 de PROTOSTAR, a los pacientes tratados con guselkumab que alcanzaron un PASI 90 en la semana 16 se les retiró el tratamiento. La pérdida de respuesta PASI 90 se observó a las 12 semanas después de la retirada del tratamiento con guselkumab, con una mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 90 de aproximadamente 24 semanas. De los pacientes tratados con guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16, el 72,2 % de los pacientes que recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab lograron una respuesta PASI 75 en la semana 52, y el 61,1 % alcanzó una respuesta PASI 90 en la semana 52.

Los pacientes aleatorizados a placebo en la semana 0 que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16 y pasaron a recibir guselkumab, el 95,0 % y el 65,0 % lograron una respuesta PASI 75 y PASI 90, respectivamente, en la semana 52.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Población pediátrica

Se alcanzaron las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab en la semana 20 en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave tratados con la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45

mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg (ver sección 4.2) y estuvieron dentro del intervalo de las observadas en adultos.

La pauta posológica recomendada da lugar a una exposición sérica predicha de guselkumab similar en los pacientes pediátricos con psoriasis en placas en comparación con los adultos en todo el intervalo de peso corporal.

Población adulta

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis

farmacocinéticos poblacionales en adultos, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal y las dosis se ajustan a un peso corporal de hasta 40 kg.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,45 ml de solución en una jeringa de vidrio precargada montada en una pluma precargada de un solo uso con un protector de aguja automático y un émbolo de selección de dosis ajustable.

Tremfya está disponible en envases que contienen una pluma precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la pluma precargada de la nevera, mantener la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. La pluma precargada no se debe agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la pluma precargada. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener algunas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con todo detalle la preparación y administración de la pluma precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/0012 1 pluma precargada

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017

Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1 λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas en adultos

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

Psoriasis en placas pediátrica

Tremfya está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en niños y adolescentes a partir de 6 años candidatos a tratamiento sistémico.

Artritis psoriásica

Tremfya, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) (ver sección 5.1).

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Posología

Psoriasis en placas en adultos

La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Psoriasis en placas pediátrica (de 6 a 17 años)

Niños a partir de 6 años con un peso corporal igual o superior a 40 kg

La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Niños a partir de 6 años con un peso corporal inferior a 40 kg

Para los niños con un peso corporal inferior a 40 kg, se dispone de una pluma precargada de 45 mg/0,45 ml. Para más información sobre la posología y la forma de administración, véase la sección 4.2 de la ficha técnica de Tremfya 45 mg/0,45 ml pluma precargada.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes pediátricos que no hayan respondido al cabo de 24 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Según el criterio clínico, en los pacientes con riesgo de daño articular elevado, se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa

Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas

(c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn

Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en pacientes menores de 18 años con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y artritis psoriásica, así como en pacientes de menos de 6 años con psoriasis. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Los lugares de inyección incluyen el abdomen, el muslo y la parte posterior de la parte superior del brazo. Tremfya no se debe inyectar en zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura, gruesa o escamosa. Si es posible, se deben evitar como lugar de inyección las zonas de la piel que presenten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes adultos o los cuidadores podrán inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes adultos o los cuidadores que inyecten toda la cantidad de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase. Tremfya no está destinado a la autoadministración por parte de pacientes pediátricos.

Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento 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.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y disminuyen a concentraciones bajas poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas*Transaminasas elevadas*

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24 ^a			Hasta 1 año ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c
ALT					
>1 a ≤ 3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤ 5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤ 3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤ 5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%

>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%
----------	------	------	------	------	------

^a periodo controlado con placebo

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de

gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de

tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En el estudio pediátrico de fase III, el 18 % (n = 21) de los pacientes pediátricos con psoriasis tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco hasta la semana 44. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, ninguno tenía anticuerpos clasificados como neutralizantes. Los anticuerpos contra el guselkumab no se asociaron a cambios en la farmacocinética, la eficacia clínica o el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección. Sin embargo, el número de pacientes con anticuerpos contra el guselkumab es demasiado pequeño para extraer conclusiones definitivas sobre el efecto en la eficacia y la seguridad del guselkumab.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutánea seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Población pediátrica

Psoriasis en placas

La seguridad de guselkumab se evaluó en un estudio de fase III controlado con placebo y con medicación activa en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. En este estudio clínico se evaluó la seguridad durante un máximo de 52 semanas en 120 pacientes de 6 a 17 años de edad. El perfil de seguridad de la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg en pacientes pediátricos de 6 a 17 años, fue consistente con el perfil de seguridad comunicado en los estudios de adultos con psoriasis en placas (ver sección 4.2)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc-gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reactiva (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFN γ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFN γ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas en adultos

La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron evaluadas en tres estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

VOYAGE 1 y VOYAGE 2

En dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo y adalimumab en 1 829 pacientes adultos. Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (N = 825) recibieron 100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (N = 582) recibieron 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 1, y seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 23 (VOYAGE 2). En ambos estudios, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo (N = 422) recibieron guselkumab 100 mg en las Semanas 16 y 20 y luego c8s. En VOYAGE 1, todos los pacientes, incluyendo aquellos aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0, empezaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la semana 52. En VOYAGE 2, los pacientes aleatorizados a recibir guselkumab en la Semana 0 que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index 90, PASI 90) en la semana 28 se volvieron a aleatorizar para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (retirada del tratamiento). Los pacientes con retirada del tratamiento reiniciaron guselkumab (administrado en el momento de retratamiento, 4 semanas después y luego c8s) cuando presentaron una pérdida de al menos el 50 % de su mejoría en la respuesta PASI en la Semana 28. Los pacientes aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0 que no habían logrado una respuesta PASI 90 recibieron guselkumab en las Semanas 28, 32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la Semana 76.

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes en las poblaciones de VOYAGE 1 y 2, con una mediana de Superficie Corporal Afectada (Body Surface Area, BSA) del 22 % y 24 %, una mediana de puntuación basal del PASI de 19 en ambos estudios, una mediana de puntuación basal del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) de 14 y 14,5, una puntuación basal en la Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment, IGA) de gravedad en el 25 % y 23 % de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19 % y 18 % de los pacientes, respectivamente.

De todos los pacientes incluidos en VOYAGE 1 y 2, el 32 % y el 29 % no habían recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional, el 54 % y el 57 % habían recibido previamente fototerapia y el 62 % y 64 % habían recibido previamente tratamiento sistémico convencional, respectivamente. En ambos estudios, el 21 % había recibido previamente tratamiento biológico, incluyendo un 11 % que había recibido al menos un fármaco contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y aproximadamente el 10 % había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables co-primarias de VOYAGE 1 y 2 fueron el porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 3).

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo y adalimumab en la semana 16 y en comparación con adalimumab en las semanas 24 y 48. Los resultados de eficacia esenciales de las variables primarias y las variables secundarias principales de los estudios se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de las respuestas clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

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

^a p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.

^c p < 0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables co-primarias.

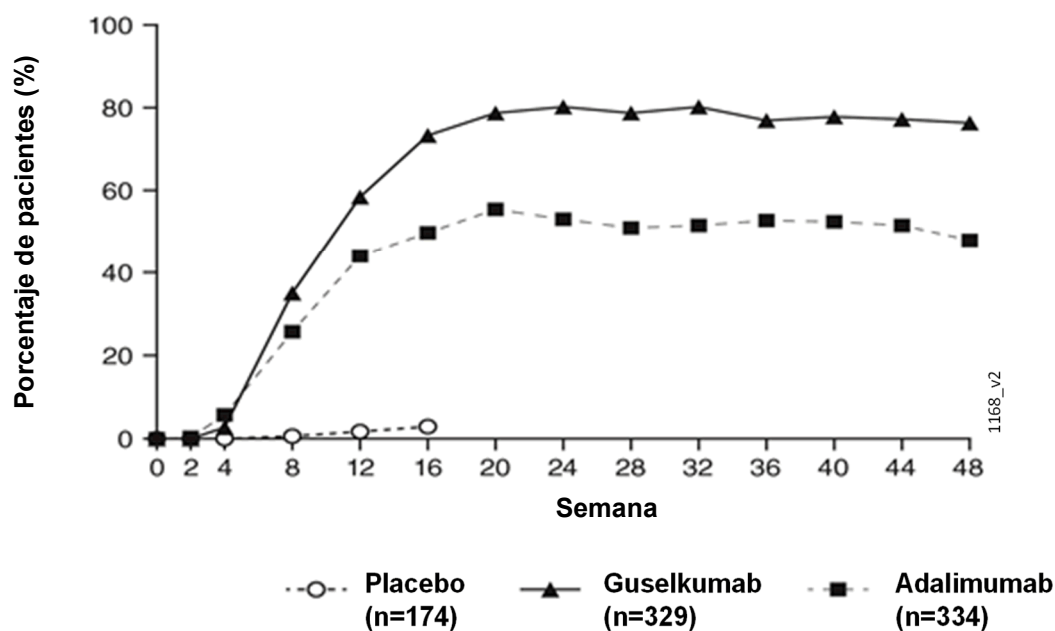
^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

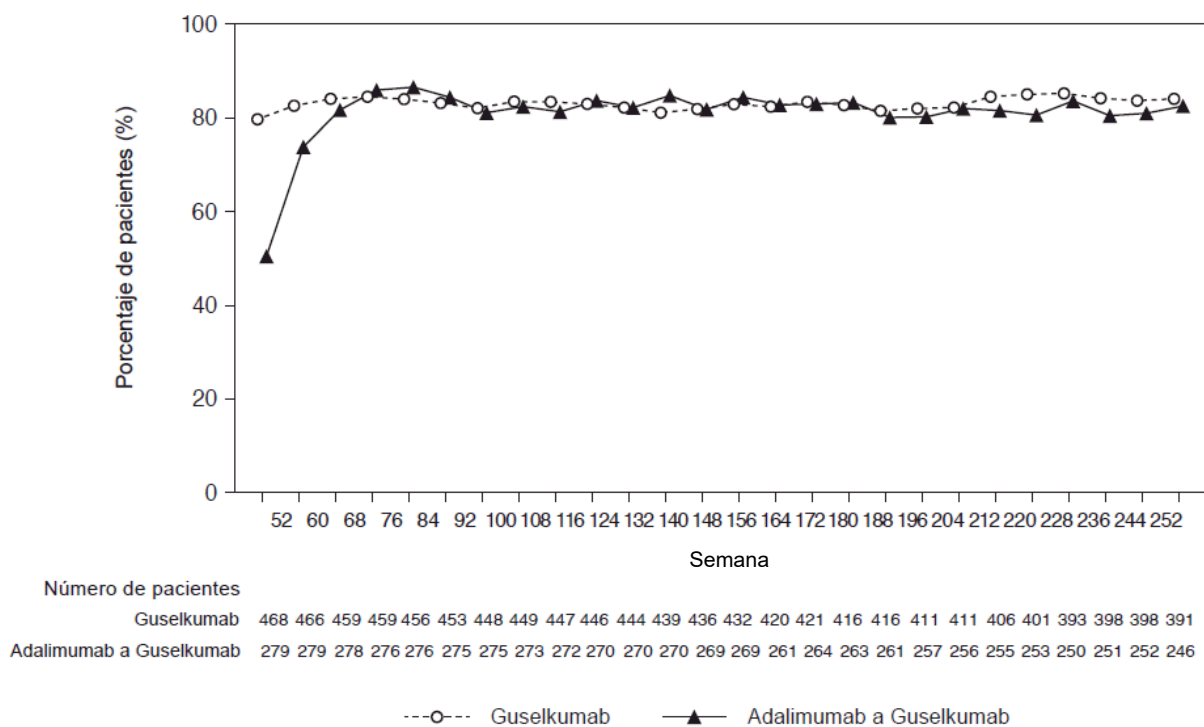
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la Semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (ver Figura 1).

Figura 1: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la Semana 0) en VOYAGE 1



En VOYAGE 1, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab, se mantuvo la tasa de respuesta PASI 90 desde la Semana 52 hasta la Semana 252. Para los pacientes aleatorizados a adalimumab en la Semana 0 que fueron reasignados al grupo de guselkumab en la Semana 52, la tasa de respuesta PASI 90 fue en aumento desde la Semana 52 hasta la Semana 76 y se mantuvo después hasta la Semana 252 (ver Figura 2).

Figura 2: Porcentaje de pacientes que lograron respuesta PASI 90 en función de la visita en la fase abierta en VOYAGE 1



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas, con independencia de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica

concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

En VOYAGE 2, el 88,6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la Semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36,8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la Semana 28 ($p < 0,001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. Entre los pacientes a los que se les retiró el tratamiento y que posteriormente reiniciaron guselkumab, el 80 % recuperó una respuesta PASI 90 en la evaluación realizada 20 semanas después del comienzo del retratamiento.

En VOYAGE 2, de los 112 pacientes aleatorizados a adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 66 % y el 76 % alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 y 44 semanas de tratamiento con guselkumab, respectivamente. Además, entre los 95 pacientes aleatorizados a guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 36 % y el 41 % lograron una respuesta PASI 90 con 20 y 44 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab, respectivamente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

Enfermedad regional

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativas de la psoriasis en el cuero cabelludo, manos y pies, y uñas (medidas con la Evaluación global por el investigador específica del cuero cabelludo [ss-IGA], la Evaluación global de las manos y/o pies por el médico [hf-PGA], la Evaluación global de las uñas por el médico [f-PGA] y el Índice de intensidad de la psoriasis ungueal [NAPSI], respectivamente) en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la Semana 16 ($p < 0,001$, Tabla 4). Guselkumab demostró superioridad frente a adalimumab en la psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis de manos y pies en la Semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, excepto para psoriasis en pie y mano en la Semana 24 [VOYAGE 2] y Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabla 4: Resumen de las respuestas de enfermedad regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Semana 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Semana 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semana 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Mejoría porcentual, media (DE)						
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, f-PGA, hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0 .

^b Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado ≥ 2 en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.

^c $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en la variable secundaria principal.

^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud/ Resultados comunicados por los pacientes

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativamente superiores de la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), y de los

síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y hemorragia) de psoriasis comunicados por los pacientes, medidos con el Diario de síntomas y signos de psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD), en los pacientes tratados con guselkumab comparado con los tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 5). Los signos de mejoría de los resultados comunicados por los pacientes se mantuvieron hasta la semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la semana 48 (VOYAGE 1). En VOYAGE 1, en los pacientes que recibieron tratamiento continuo con guselkumab, estas mejoras se mantuvieron durante la fase abierta hasta la Semana 252 (Tabla 6).

Tabla 5: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la semana 16 en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pacientes con puntuación basal	170	322	328	248	495	247
Variación con respecto al valor basal, media (desviación estándar)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Puntuación de los síntomas , pacientes con puntuación basal > 0	129	248	273	198	410	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Puntuación de los signos , pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^c p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo en las variables secundarias principales

Tabla 6: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la fase abierta en VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Semana 156	Semana 252
Puntuación DLQI basal > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD Puntuación de los síntomas , pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	227	218	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)

PSSD						
Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	228	219	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

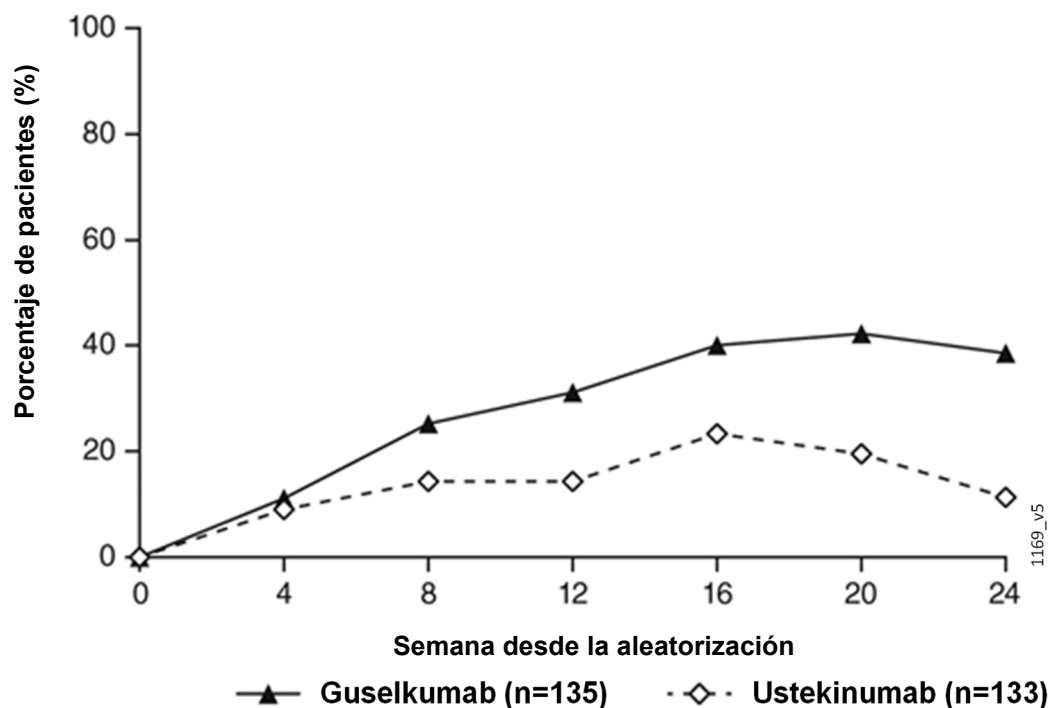
En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, según el Cuestionario de Salud (Short Form, SF36), la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario de Limitaciones en el Trabajo (Work Limitations Questionnaire, WLQ), respectivamente. Las mejorías del SF-36, la HADS y el WLQ se mantuvieron hasta la semana 48 y en la fase abierta hasta la Semana 252 entre los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento en la Semana 28.

NAVIGATE

El estudio NAVIGATE evaluó la eficacia de guselkumab en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada (es decir, no habían conseguido una respuesta de «desaparición de las lesiones» o «lesiones mínimas», definida como IGA ≥ 2) a ustekinumab en la Semana 16. Todos los pacientes (N = 871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg $\leq$ 100 kg y 90 mg $>$ 100 kg) en las Semanas 0 y 4. En la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación en IGA ≥ 2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab (N = 133) c12s o iniciar el tratamiento con guselkumab (N = 135) en las Semanas 16, 20 y c8s posteriormente. Las características basales de los pacientes aleatorizados eran semejantes a las observadas en VOYAGE 1 y 2.

Después de la aleatorización, la variable principal fue el número de visitas posteriores a la aleatorización entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥ 2 . Los pacientes fueron examinados en cuatro visitas en total con intervalos de cuatro semanas. Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó un aumento significativamente superior de la eficacia en los que cambiaron a guselkumab que en los que siguieron el tratamiento con ustekinumab. Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 versus 0,7 visitas, respectivamente, $p < 0,001$). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 (31,1 % versus 14,3 %, respectivamente; $p = 0,001$) y una respuesta PASI 90 (48 % versus 23 %, respectivamente, $p < 0,001$). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1 % y 9,0 %, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (ver la Figura 3). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de ustekinumab a guselkumab.

Figura 3: Porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación en IGA de desaparición de las lesiones (0) o lesiones mínimas (1) y al menos una mejoría de grado 2 en el IGA entre la semana 0 y la semana 24 por visita después de la aleatorización en NAVIGATE



ECLIPSE

La eficacia y la seguridad de guselkumab se investigaron también en un estudio doble ciego en comparación con secukinumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir guselkumab (N = 534; 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente c8s), o secukinumab (N = 514; 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente c4s). La última dosis se administró en la semana 44 en ambos grupos de tratamiento.

Las características basales de la enfermedad fueron consistentes con una población con psoriasis en placas de moderada a grave con una mediana de BSA de 20 %, una mediana de puntuación PASI de 18, y una puntuación IGA de gravedad para el 24 % de los pacientes.

Guselkumab fue superior a secukinumab, según se determinó mediante la variable primaria de la respuesta PASI 90 en la semana 48 (84,5 % frente a 70,0 %, $p < 0,001$). Se presentan las tasas comparativas de respuesta PASI en la Tabla 7.

Tabla 7: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Variable primaria		
Respuesta PASI 90 en la semana 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Variables secundarias principales		
Respuesta PASI 75 en la semana 12 y en la semana 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
Respuesta PASI 75 en la semana 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
Respuesta PASI 90 en la semana 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
Respuesta PASI 100 en la semana 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

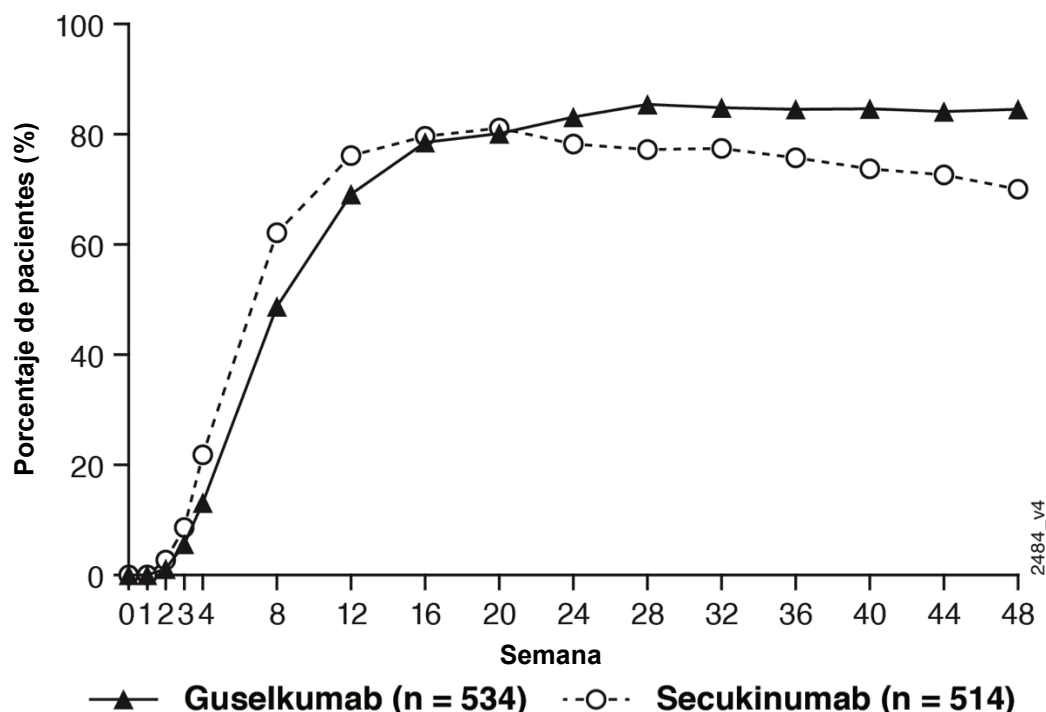
^a $p < 0,001$ para la superioridad

^b $p < 0,001$ para la no-inferioridad; $p = 0,062$ para la superioridad

^c no se realizaron análisis estadísticos formales

En la Figura 4 se presentan las tasas de respuesta PASI 90 con guselkumab y secukinumab hasta la semana 48.

Figura 4: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la semana 0) en el ensayo ECLIPSE



Artritis psoriásica (APs)

Se ha demostrado que guselkumab mejora los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud, y reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico en pacientes adultos con APs activa.

DISCOVER 1 y DISCOVER 2

Dos ensayos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (DISCOVER 1 y DISCOVER 2) evaluaron la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo en pacientes adultos con APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas y una concentración de proteína C reactiva (PCR) $\geq 0,3$ mg/dl en DISCOVER 1, y ≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones dolorosas y una concentración de PCR $\geq 0,6$ mg/dl en DISCOVER 2), a pesar del tratamiento con FARMES sintéticos convencionales (sc), apremilast o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs basado en los criterios de clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una mediana de 4 años. En ambos estudios se incluyeron pacientes con diferentes subtipos de APs, incluyendo la artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoideos (40 %), espondilitis con artritis periférica (30 %), artritis periférica asimétrica (23 %), afectación interfalángica distal (7 %) y artritis mutilante (1 %). Más del 65 % y del 42 % de los pacientes presentaban entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente, y más del 75 % de los pacientes presentaban afectación cutánea psoriásica en ≥ 3 % de la superficie corporal. En DISCOVER 1 y DISCOVER 2 se evaluaron 381 y 739 pacientes, respectivamente, que recibieron tratamiento con guselkumab 100 mg administrado en las semanas 0 y 4, seguido de guselkumab 100 mg cada 8 semanas (c8s) o guselkumab 100 mg c4s, o placebo. En la semana 24, los pacientes que recibieron placebo en ambos estudios, fueron reasignados al grupo de guselkumab 100 mg c4s. Aproximadamente el 58 % de los pacientes de ambos estudios continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En ambos estudios, más del 90 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FARMEsc. En DISCOVER 1, el 31 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento anti-TNF α . En DISCOVER 2, todos los pacientes eran naïve a tratamiento biológico previo.

Signos y síntomas

El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 24. La variable primaria en ambos estudios era el porcentaje de pacientes que lograban una respuesta ACR (American College of Rheumatology) 20 en la semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2

	Placebo (N=126)	DISCOVER 1 guselkumab 100 mg c8s (N=127)	guselkumab 100 mg c4s (N=128)	Placebo (N=246)	DISCOVER 2 guselkumab 100 mg c8s (N=248)	guselkumab 100 mg c4s (N=245)
Respuesta ACR 20						
Semana 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Semana 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Respuesta ACR 50						
Semana 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Semana 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Respuesta ACR 70						
Semana 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Variación media MCⁱ en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal						
Semana 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Actividad mínima de la enfermedad						
Semana 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^c	18,8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184

Respuesta IGA^h						
Semana 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	42,0 (28,9, 55,1)	60,0 (48,3, 71,8)	-	50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
Respuesta PASI 90						
Semana 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Semana 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (variable primaria)

^b p < 0,001 (variable secundaria principal)

^c p = 0,006 (variable secundaria principal)

^d estadísticamente no significativo p = 0,086 (variable secundaria principal)

^e p nominal < 0,001

^f p nominal = 0,012

^g no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico, p nominal < 0,001 (variable secundaria principal)

^h definido como respuesta IGA de 0 (desaparición de las lesiones) o 1 (lesiones mínimas) y reducción ≥ 2 grados con respecto al momento basal de la puntuación de IGA de la psoriasis

ⁱ Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 52 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 (ver Tabla 9).

Tabla 9: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 en la semana 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respuesta	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respuesta	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal				
N ^c	112	123	234	227
Media (DE)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Actividad mínima de la enfermedad				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Pacientes con ≥ 3% BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal				
Respuesta IGA				
N ^b	75	88	170	173
% respuesta	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%

PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respuesta	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a No hubo grupo de placebo después de la semana 24.

^b Pacientes evaluables con un estado de respuesta observado.

^c Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 100 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 2 (ver Tabla 10).

Tabla 10: Respuestas clínicas en DISCOVER 2 en la semana 100^a

	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20		
N ^b	223	219
% respuesta	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% respuesta	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% respuesta	39,3%	38,6%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal		
N ^c	223	219
Media (DE)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Actividad mínima de la enfermedad		
N ^b	224	220
% respuesta	44,6%	42,7%
<i>Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal</i>		
Respuesta IGA		
N ^b	165	170
% respuesta	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% respuesta	75,0%	80,0%

^a No hubo grupo de placebo después de la semana 24.

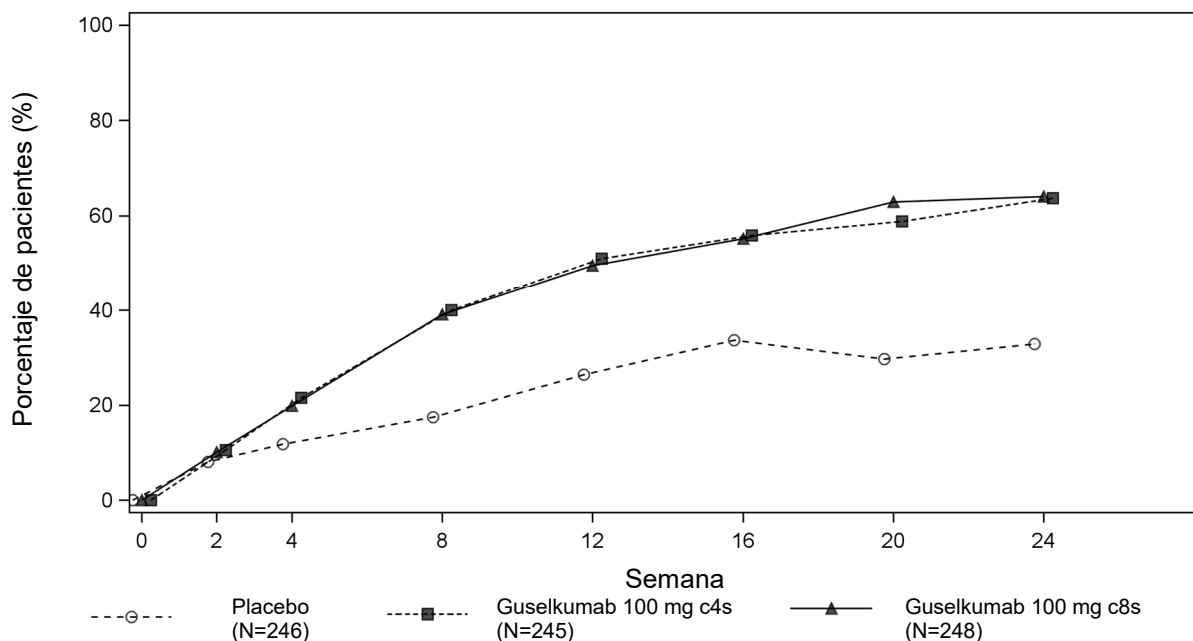
^b Pacientes evaluables según respuesta observada.

^c Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

Respuesta a lo largo del tiempo

En DISCOVER 2, se observó una respuesta ACR 20 en ambos grupos de guselkumab mayor que en el grupo de placebo ya en la semana 4, y la diferencia entre los tratamientos siguió aumentando con el tiempo hasta la semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Respuesta ACR 20 por visita hasta la semana 24 en el estudio DISCOVER 2



En DISCOVER 2, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 24, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 24 hasta la semana 52 (ver Figura 6). Para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 52, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 52 hasta la semana 100 (ver Figura 7).

Figura 6: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 24 hasta la semana 52 en el estudio DISCOVER 2

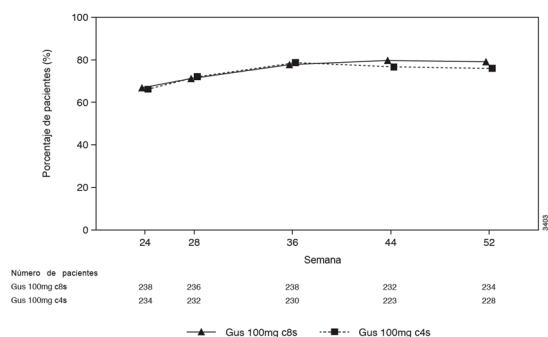
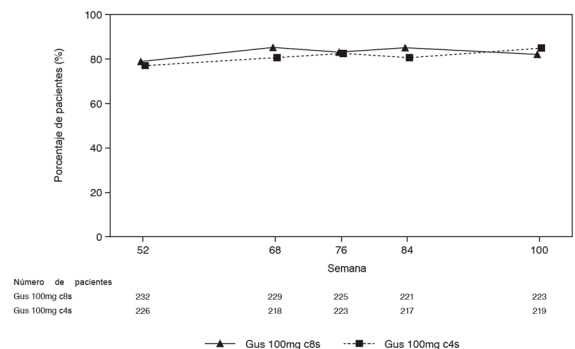


Figura 7: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 52 hasta la semana 100 en el estudio DISCOVER 2



Las respuestas observadas en los grupos de guselkumab fueron similares con independencia del uso concomitante de FARMEsc, incluido MTX (DISCOVER 1 y 2). Además, el análisis de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el uso previo de FARMEsc (DISCOVER 1 y 2) y del uso previo de anti-TNF α (DISCOVER 1) no identificó diferencias en la respuesta a guselkumab entre estos subgrupos.

En los estudios DISCOVER 1 y 2 se observaron mejorías en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluida la evaluación del dolor por parte del paciente. En la semana 24 en ambos estudios, el porcentaje de pacientes que consiguió una respuesta según los criterios de respuesta en la APs (PsARC) modificados fue mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo. Las respuestas PsARC se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

La dactilitis y la entesitis se evaluaron a partir de los datos agregados de los estudios DISCOVER 1 y 2. En la semana 24, entre los pacientes con dactilitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes

con resolución de la dactilitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (59,4 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (63,5 %, p = 0,006) comparado con el grupo de placebo (42,2 %). En la semana 24, entre los pacientes con entesitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la entesitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (49,6 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (44,9 %, p = 0,006) que en el grupo de placebo (29,4 %). En la semana 52, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (81,2 % en el grupo c8s y 80,4 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (62,7 % en el grupo c8s y 60,9 % en el grupo c4s). En DISCOVER 2, entre los pacientes con dactilitis y entesitis en el momento basal, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (91,1 % en el grupo c8s y 82,9 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (77,5 % en el grupo c8s y 67,7 % en el grupo c4s) en la semana 100.

En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab que tenían espondilitis con artritis periférica como manifestación principal presentaron una mayor mejoría del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) en comparación con el placebo entre el momento basal y la semana 24. La mejoría en el BASDAI se mantuvo desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Respuesta radiológica

En el estudio DISCOVER 2, la inhibición de la progresión del daño estructural se midió radiológicamente y se expresó como la variación media con respecto al momento basal de la puntuación de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificada total. En la semana 24, el grupo de guselkumab c4s mostró una progresión radiológica menor estadísticamente significativa y el grupo de guselkumab c8s, una progresión numéricamente inferior que el grupo de placebo (Tabla 11). El beneficio observado con la pauta posológica de guselkumab c4s en la inhibición de la progresión radiológica (menor variación media con respecto al valor basal de la puntuación vdH-S modificada total en el grupo de administración c4s en comparación con el placebo) fue más pronunciado en los pacientes con un valor elevado de proteína C reactiva y un número elevado de articulaciones con erosiones en el momento basal.

Tabla 11: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 24 en el estudio DISCOVER 2

	N	Variación media MC ^c (IC ^d de 95 %) de la puntuación vdH-S modificada entre el momento basal y la semana 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg c8s	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg c4s	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a estadísticamente no significativo p = 0,068 (variable secundaria principal).

^b p = 0,006 (variable secundaria principal).

^c Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

^d IC = intervalo de confianza.

En la semana 52 y la semana 100, la variación media de la puntuación vdH-S modificada total con respecto al valor basal fue similar en los grupos de guselkumab c8s y c4s (Tabla 12).

Tabla 12: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 52 y la semana 100 en DISCOVER 2

	N ^a	Variación media (DE ^b) de la puntuación vdH-S modificada total desde el momento basal
Semana 52		
guselkumab 100 mg c8s	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg c4s	229	1,07 (3,843)
Semana 100		
guselkumab 100 mg c8s	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg c4s	211	1,68 (7,018)

^a Los pacientes evaluables tienen una variación observada durante el periodo de tiempo especificado

^b DE = desviación estándar

Nota: ningún grupo de placebo después de la semana 24

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab mostraron una mejoría significativa ($p < 0,001$) de la función física en comparación con el placebo según el Cuestionario de evaluación de la salud-Índice de discapacidad (HAQ-DI) en la semana 24. Las mejorías en el HAQ-DI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Se observó una mejoría significativamente mayor de la puntuación del resumen del componente físico del SF-36 con respecto al momento basal en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con el placebo en la semana 24 en DISCOVER 1 ($p < 0,001$ en ambos grupos de dosis) y DISCOVER 2 ($p = 0,006$ en el grupo c4s). En la semana 24 se observó un aumento de la puntuación de la Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-Fatiga (FACIT-F) con respecto al valor basal mayor en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en ambos estudios. En DISCOVER 2 las mejorías observadas de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), fueron mayores en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en la semana 24. Las mejorías en las puntuaciones relativas al componente físico del SF-36, la FACIT-F y el DLQI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES de 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS

En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico, y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF alpha, vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*](Tabla 13).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 13: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa ^a %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica^b			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática^f			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica^g			
Población total	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica^h			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)

Curación histo-endoscópica de la mucosaⁱ			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga^j			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ^k			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

^b Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^c $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).

^d Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.

^f Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^h Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

ⁱ Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en $<5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.

^j La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.

^k Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 . En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 14).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 14: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^c					
Población total ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática ^h					
Población total ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroides ⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica ^j					
Población total ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)

Curación histo-endoscópica de la mucosa^k					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica^l					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópicaⁿ					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^o					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ^p					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

- ^a Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
- ^b Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
- ^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^d Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
- ^f Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa [JAK] para la colitis ulcerosa.
- ^h Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ⁱ No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^k Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^l Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^m $p < 0,01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
- ⁿ Una subpuntuación de endoscopia de 0.
- ^o La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
- ^p Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .
- ^q Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
- ^r Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

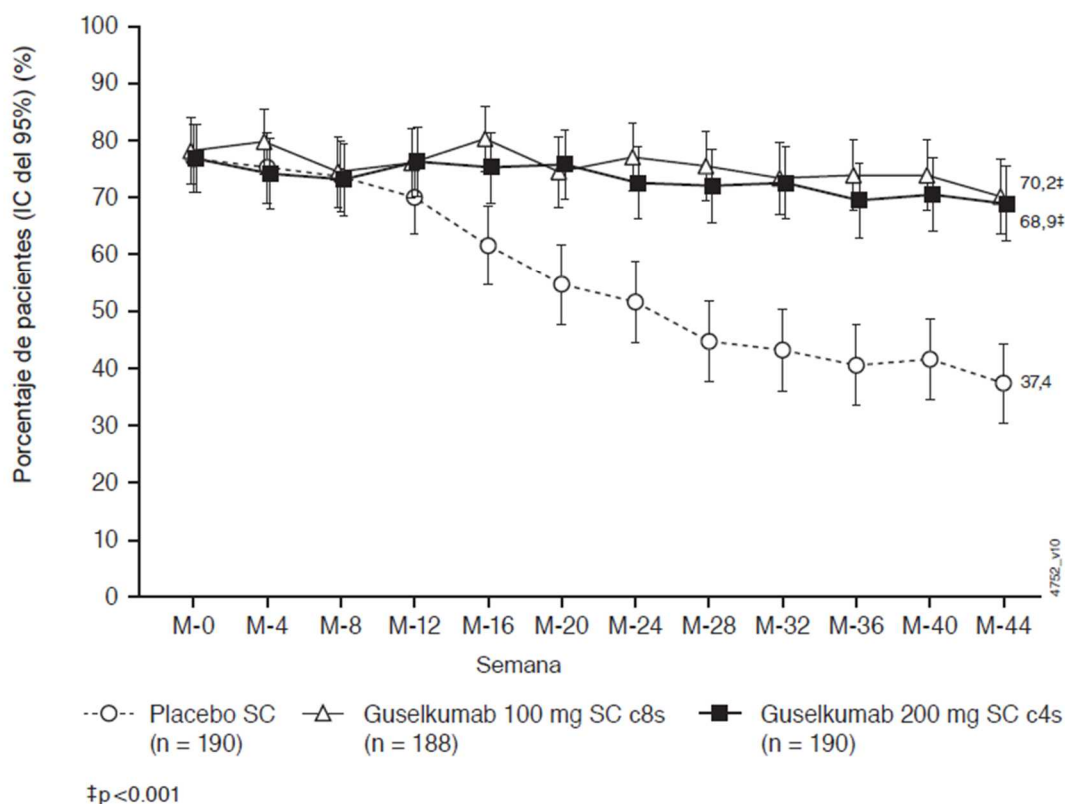
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de > 15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de > 3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 8):

Figura 8: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab

Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los

pacientes tratados con guselkumab y un 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud

En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO

En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas; o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 15). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 16).

Tabla 15: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea ^a %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^b
Remisión clínica^c			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^h			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^j			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

^b La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

- ⁱ Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 16: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica ^h					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

^b Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

^c La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

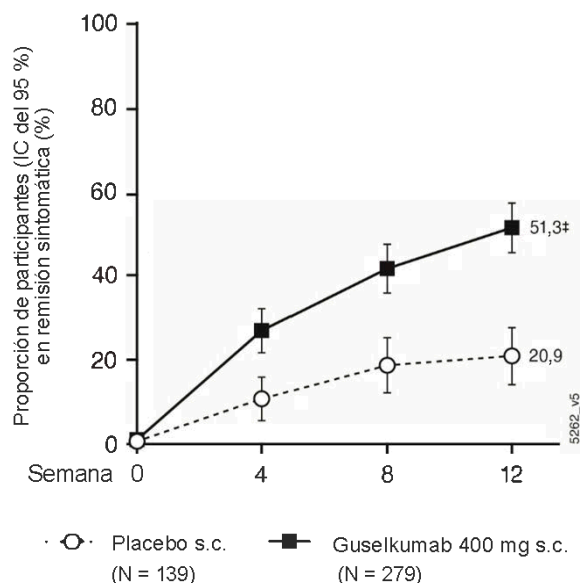
^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 9):

Figura 9: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



#p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1 .

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNF α anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormente al menos un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNF α , el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 17 (semana 12) y 18 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 19 y 20.

Tabla 17: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica^b en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2^f en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga^g en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica^h en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.
- ^b Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
- ^c 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
- ^d Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
- ^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- ^g Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.
- ^h Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabla 18: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b
Remisión clínica sin corticosteroides^c en la semana 48^f						
Población total	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Respuesta endoscópica^d en la semana 48^f						
Población total	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- ^d Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 19: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 48^l						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica^f en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica^g en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides^h en la semana 48^l						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duraderaⁱ en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión PRO-2^j en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación

^e Respuesta endoscópica se define como una mejora $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^f Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^g Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

^h Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

ⁱ Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para $\geq 80\%$ de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.

^j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

^k $p < 0,05$

^l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 20: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^h en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Remisión clínicaⁱ en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

-
- ^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
 - ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
 - ^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
 - ^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación.
 - ^e 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
 - ^f Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
 - ^g Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
 - ^h Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

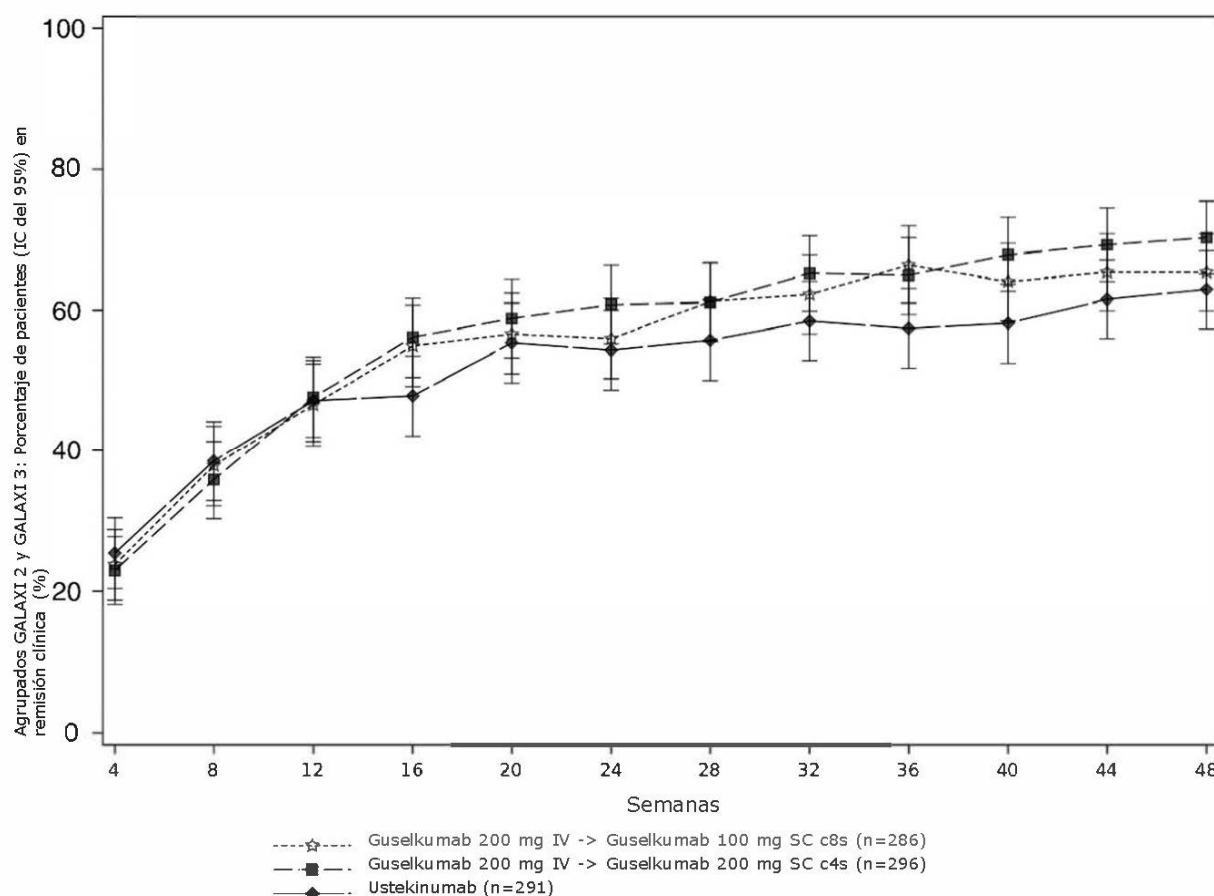
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 10.

Figura 10: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2 .

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo

corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea ^a
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica^b en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica^f en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica^g en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2^h en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

^b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

^c p < 0,001

^d 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^f Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

^g Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

^h Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de p < 0,001). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab

100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Psoriasis en placas pediátrica

La seguridad y eficacia de guselkumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y comparador biológico activo (PROTOSTAR) en 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico y que estaban controlados de forma inadecuada por la fototerapia y/o las terapias tópicas. PROTOSTAR se realizó en dos partes. La parte 1 consistió en un periodo aleatorizado de 16 semanas, controlado con placebo y comparador activo seguido de un periodo no comparativo de retirada y retratamiento o inicio del tratamiento con guselkumab hasta la semana 52. La parte 2 consistió en un grupo sin enmascaramiento de guselkumab hasta la semana 52.

Los pacientes inscritos tenían una puntuación IGA de ≥ 3 en una escala de 5 puntos de gravedad general de la enfermedad, un PASI ≥ 12 , y una BSA afectada mínima de ≥ 10 %, y al menos uno de los siguientes: 1) lesiones muy gruesas, 2) afectación facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 %, o 5) IGA=4. Se excluyó a los sujetos con psoriasis guttata, eritrodérmica o pustulosa.

En la parte 1, 92 pacientes de 6 a 17 años de edad fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea de guselkumab ($n = 41$) o placebo ($n = 25$) en las semanas 0, 4 y 12, o un comparador biológico activo ($n = 26$) semanalmente. En la parte 2, se inscribió a 28 pacientes adolescentes adicionales de 12 a 17 años de edad para recibir la inyección subcutánea de guselkumab en las semanas 0, 4, y cada 8 semanas a partir de entonces. En el grupo de guselkumab, los pacientes con un peso corporal inferior a 70 kg recibieron 1,3 mg/kg administrados con la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml, y los pacientes con un peso corporal de 70 kg o más recibieron 100 mg administrados con la jeringa precargada.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 75 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o 1 («mínimo») en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluían, entre otros, la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 90, una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o una respuesta PASI 100 en la semana 16.

De los 92 pacientes de la parte comparativa del estudio, las características demográficas basales fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento. En total, más del 55 % eran varones, el 85 % eran blancos, la media del peso corporal era de aproximadamente 57,3 kg, y la media de edad era de 12,9 años, siendo un 33 % de los pacientes menores de 12 años.

Las características basales de la enfermedad fueron en general comparables en todos los grupos de tratamiento, con una mediana de BSA basal del 20 %, una mediana de la puntuación PASI basal de aproximadamente 17, y una puntuación IGA basal de grave para el 20 % (placebo) y el 24 % (guselkumab) de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica para el 3,3 % de los pacientes.

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en el resultado en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 16. Los resultados clave de eficacia para los criterios de valoración del estudio se muestran en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22: Resumen de los criterios de valoración en la semana 16 en PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Valor de <i>p</i>
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0) o mínimo (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Con respuesta PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Con respuesta PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Con respuesta PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Cambio desde el inicio en CDLQI, MMC (IC del 95 %) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología infantil)

^a MMC = media de mínimos cuadrados

Más allá del periodo de 16 semanas controlado con placebo en la parte 1 de PROTOSTAR, a los pacientes tratados con guselkumab que alcanzaron un PASI 90 en la semana 16 se les retiró el tratamiento. La pérdida de respuesta PASI 90 se observó ya 12 semanas después de la retirada del tratamiento con guselkumab, con una mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 90 de aproximadamente 24 semanas. De los pacientes tratados con guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16, el 72,2 % de los pacientes que recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab lograron una respuesta PASI 75 en la semana 52, y el 61,1 % alcanzó una respuesta PASI 90 en la semana 52.

Los pacientes aleatorizados a placebo en la semana 0 que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16 y pasaron a recibir guselkumab, el 95,0 % y el 65,0 % lograron una respuesta PASI 75 y PASI 90, respectivamente, en la semana 52.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg de cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 µg/ml y 10,7 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 µg/ml y 10,1 µg/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica

Se alcanzaron las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab en la semana 20 en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave tratados con la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45

mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg (ver sección 4.2) y estuvieron dentro del intervalo de las observadas en adultos.

La pauta posológica recomendada da lugar a una exposición sérica predicha de guselkumab similar en los pacientes pediátricos con psoriasis en placas en comparación con los adultos en todo el intervalo de peso corporal.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, una aguja fija y un capuchón, acoplado en un guarda-aguja automático.
Tremfya está disponible en envases que contienen una jeringa precargada y en envases múltiples conteniendo 2 (2 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la jeringa precargada de la nevera, mantener la jeringa precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. La jeringa precargada no se deben agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la jeringa precargada. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con detalle la preparación y administración de la jeringa precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/001 1 jeringa precargada
EU/1/17/1234/004 2 jeringas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada
Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1 λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas en adultos

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

Artritis psoriásica

Tremfya, solo o en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada o que han sido intolerantes a un tratamiento previo con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) (ver sección 5.1).

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas (c8s).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan respondido al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada es de 100 mg en inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Según el criterio clínico, en los pacientes con riesgo de daño articular elevado, se puede considerar una dosis de 100 mg cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado respuesta después de 24 semanas de tratamiento.

Colitis ulcerosa

Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn

Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 200 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tremfya en pacientes menores de 18 años con colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y artritis psoriásica, así como en pacientes menores de 6 años con psoriasis, no han sido establecidas. No hay datos disponibles. Tremfya de 100 mg solución para inyección en plumas precargadas no se recomiendan para su uso en niños menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia. Actualmente, los datos disponibles con otras presentaciones se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Los lugares de inyección incluyen el abdomen, el muslo y la parte posterior de la parte superior del brazo. Tremfya no se debe inyectar en zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura, gruesa o escamosa. Si es posible, se deben evitar como lugar de inyección las zonas de la piel que presenten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes que se inyecten toda la cantidad de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase.

Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha

una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento 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.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 (E433) en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y disminuyen a concentraciones bajas poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24 ^a			Hasta 1 año ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c
ALT					
>1 a ≤ 3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤ 5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤ 3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤ 5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a periodo controlado con placebo

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con

placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 %. (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Immunogenicidad

La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutánea seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos

antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Población pediátrica

Psoriasis en placas

La seguridad de guselkumab se evaluó en un estudio de fase III controlado con placebo y con medicación activa en pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. En este estudio clínico se evaluó la seguridad durante un máximo de 52 semanas en 120 pacientes de 6 a 17 años de edad. El perfil de seguridad de la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg en pacientes pediátricos de 6 a 17 años, fue consistente con el perfil de seguridad comunicado en los estudios de adultos con psoriasis en placas (ver sección 4.2)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc-gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reativa (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFN γ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFN γ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas

La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron evaluadas en tres estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico.

VOYAGE 1 y VOYAGE 2

En dos estudios (VOYAGE 1 y VOYAGE 2) se evaluó la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo y adalimumab en 1 829 pacientes adultos. Los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (N = 825) recibieron 100 mg en las semanas 0 y 4, y luego cada 8 semanas (c8s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 20 (VOYAGE 2). Los pacientes aleatorizados al grupo de adalimumab (N = 582) recibieron 80 mg en la Semana 0 y 40 mg en la Semana 1, y seguido de 40 mg cada 2 semanas (c2s) hasta la Semana 48 (VOYAGE 1) y la Semana 23 (VOYAGE 2). En ambos estudios, los pacientes aleatorizados al grupo de placebo (N = 422) recibieron guselkumab

100 mg en las Semanas 16 y 20 y luego c8s. En VOYAGE 1, todos los pacientes, incluyendo aquellos aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0, empezaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la semana 52. En VOYAGE 2, los pacientes aleatorizados a recibir guselkumab en la Semana 0 que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index 90, PASI 90) en la semana 28 se volvieron a aleatorizar para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (retirada del tratamiento). Los pacientes con retirada del tratamiento reiniciaron guselkumab (administrado en el momento de retratamiento, 4 semanas después y luego c8s) cuando presentaron una pérdida de al menos el 50 % de su mejoría en la respuesta PASI en la Semana 28. Los pacientes aleatorizados a recibir adalimumab en la Semana 0 que no habían logrado una respuesta PASI 90 recibieron guselkumab en las Semanas 28, 32 y luego c8s. En VOYAGE 2, todos los pacientes comenzaron a recibir guselkumab de forma abierta c8s en la Semana 76.

Las características basales de la enfermedad fueron uniformes en las poblaciones de VOYAGE 1 y 2, con una mediana de Superficie Corporal Afectada (Body Surface Area, BSA) del 22 % y 24 %, una mediana de puntuación basal del PASI de 19 en ambos estudios, una mediana de puntuación basal del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Quality of Life Index, DLQI) de 14 y 14,5, una puntuación basal en la Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment, IGA) de gravedad en el 25 % y 23 % de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica en el 19 % y 18 % de los pacientes, respectivamente.

De todos los pacientes incluidos en VOYAGE 1 y 2, el 32 % y el 29 % no habían recibido anteriormente tratamiento biológico ni sistémico convencional, el 54 % y el 57 % habían recibido previamente fototerapia y el 62 % y 64 % habían recibido previamente tratamiento sistémico convencional, respectivamente. En ambos estudios, el 21 % había recibido previamente tratamiento biológico, incluyendo un 11 % que había recibido al menos un fármaco contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y aproximadamente el 10 % había recibido un fármaco anti-IL-12/IL-23.

La eficacia de guselkumab se evaluó con respecto a la enfermedad cutánea global, la enfermedad regional (cuero cabelludo, manos y pies, y uñas), la calidad de vida y los resultados comunicados por los pacientes. Las variables co-primarias de VOYAGE 1 y 2 fueron el porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación de IGA de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas (IGA 0/1) y una respuesta PASI 90 en la semana 16 en comparación con placebo (ver Tabla 3).

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab mejoró significativamente las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación con placebo y adalimumab en la semana 16 y en comparación con adalimumab en las semanas 24 y 48. Los resultados de eficacia esenciales de las variables primarias y las variables secundarias principales de los estudios se muestran a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3: Resumen de las respuestas clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	Número de pacientes (%)					
	Placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	Placebo (N = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
Semana 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Semana 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b

Semana 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab en las variables secundarias principales.

^c p < 0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo en las variables co-primarias.

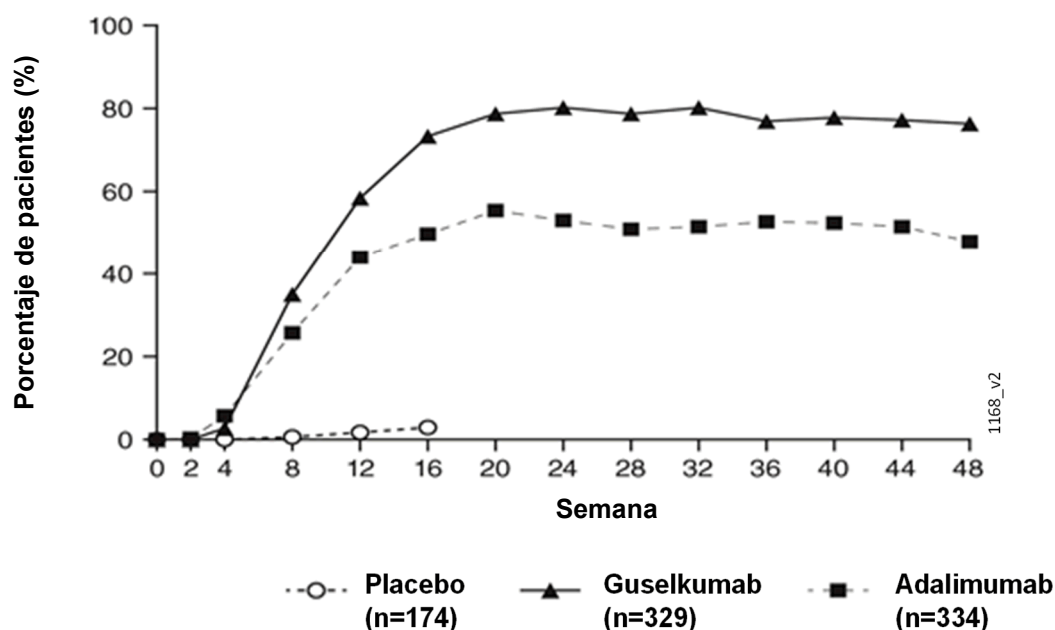
^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y adalimumab.

Respuesta a lo largo del tiempo

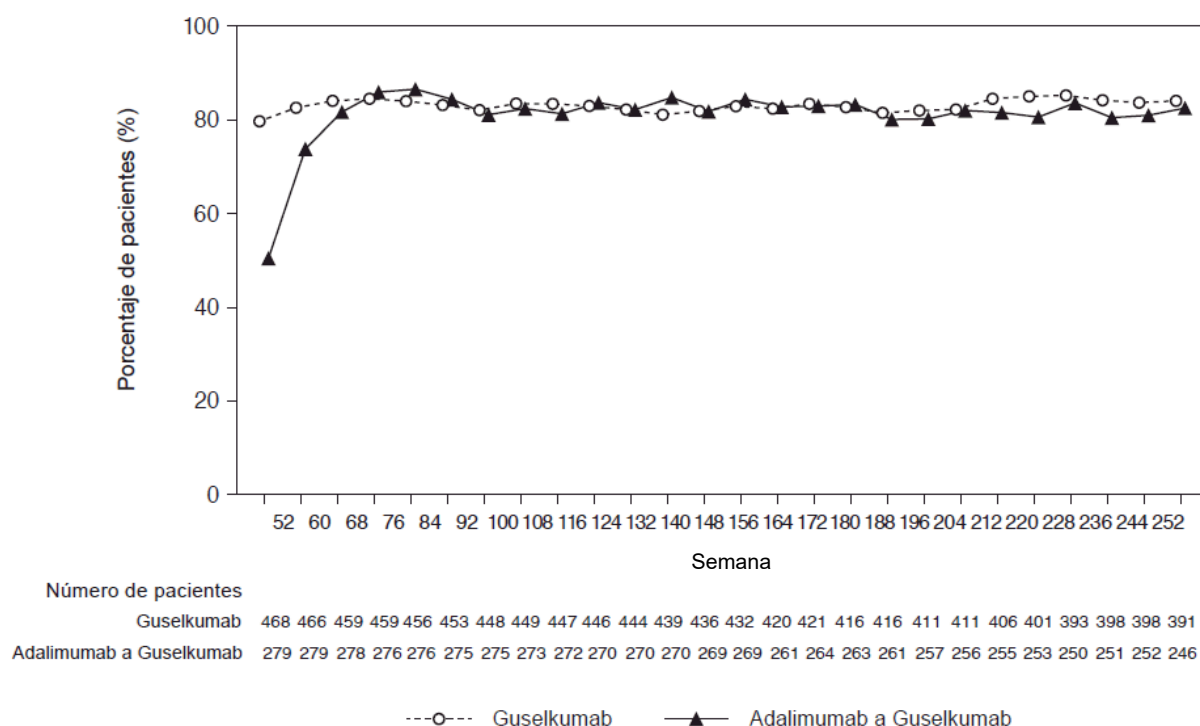
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de la Semana 8; la diferencia fue máxima en la semana 20 (VOYAGE 1 y 2) y se mantuvo hasta la semana 48 (VOYAGE 1) (ver Figura 1).

Figura 1: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la Semana 0) en VOYAGE 1



En VOYAGE 1, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab, se mantuvo la tasa de respuesta PASI 90 desde la Semana 52 hasta la Semana 252. Para los pacientes aleatorizados a adalimumab en la Semana 0 que fueron reasignados al grupo de guselkumab en la Semana 52, la tasa de respuesta PASI 90 fue en aumento desde la Semana 52 hasta la Semana 76 y se mantuvo después hasta la Semana 252 (ver Figura 2).

Figura 2: Porcentaje de pacientes que lograron respuesta PASI 90 en función de la visita en la fase abierta en VOYAGE 1



La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron demostradas, con independencia de la edad, sexo, raza, peso corporal, localización de las placas, intensidad basal del PASI, artritis psoriásica concomitante y tratamiento previo con un fármaco biológico. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados anteriormente con medicamentos biológicos.

En VOYAGE 2, el 88,6 % de los pacientes que recibían tratamiento de mantenimiento con guselkumab en la Semana 48 presentaron una respuesta PASI 90, en comparación con el 36,8 % de los pacientes que suspendieron el tratamiento en la Semana 28 ($p < 0,001$). La pérdida de la respuesta PASI 90 se advirtió ya a las 4 semanas tras la retirada del tratamiento con guselkumab con una mediana del tiempo transcurrido hasta la pérdida de la respuesta PASI 90 de 15 semanas aproximadamente. Entre los pacientes a los que se les retiró el tratamiento y que posteriormente reiniciaron guselkumab, el 80 % recuperó una respuesta PASI 90 en la evaluación realizada 20 semanas después del comienzo del retratamiento.

En VOYAGE 2, de los 112 pacientes aleatorizados a adalimumab que no consiguieron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 66 % y el 76 % alcanzaron una respuesta PASI 90 después de 20 y 44 semanas de tratamiento con guselkumab, respectivamente. Además, entre los 95 pacientes aleatorizados a guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la Semana 28, el 36 % y el 41 % lograron una respuesta PASI 90 con 20 y 44 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab, respectivamente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de adalimumab a guselkumab.

Enfermedad regional

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativas de la psoriasis en el cuero cabelludo, manos y pies, y uñas (medidas con la Evaluación global por el investigador específica del cuero cabelludo [ss-IGA], la Evaluación global de las manos y/o pies por el médico [hf-PGA], la Evaluación global de las uñas por el médico [f-PGA] y el Índice de intensidad de la psoriasis ungueal [NAPSI], respectivamente) en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la Semana 16 ($p < 0,001$, Tabla 4). Guselkumab demostró superioridad frente a adalimumab en la psoriasis del cuero cabelludo y en la psoriasis de manos y pies en la Semana 24

(VOYAGE 1 y 2) y la Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, excepto para psoriasis en pie y mano en la Semana 24 [VOYAGE 2] y Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabla 4: Resumen de las respuestas de enfermedad regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Semana 16	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
Semana 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Semana 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Mejoría porcentual, media (DE)						
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Incluye únicamente los pacientes con una puntuación ≥ 2 en ss-IGA, f-PGA, hf-PGA en el momento basal o una puntuación basal en NAPSI > 0 .

^b Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado ≥ 2 en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.

^c $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo en la variable secundaria principal.

^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^e $p < 0,001$ para la comparación entre guselkumab y placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud/ Resultados comunicados por los pacientes

En VOYAGE 1 y 2 se observaron mejorías significativamente superiores de la calidad de vida relacionada con la salud, medida con el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI), y de los síntomas (prurito, dolor, escozor, quemazón y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y hemorragia) de psoriasis comunicados por los pacientes, medidos con el Diario de síntomas y signos de psoriasis (Psoriasis Symptoms and Signs Diary, PSSD), en los pacientes tratados con guselkumab comparado con los tratados con placebo en la semana 16 (Tabla 5). Los signos de mejoría de los resultados comunicados por los pacientes se mantuvieron hasta la semana 24 (VOYAGE 1 y 2) y la semana 48 (VOYAGE 1). En VOYAGE 1, en los pacientes que recibieron tratamiento continuo con guselkumab, estas mejoras se mantuvieron durante la fase abierta hasta la Semana 252 (Tabla 6).

Tabla 5: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la semana 16 en VOYAGE 1 y VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacientes con puntuación basal	170	322	328	248	495	247
Variación con respecto al valor basal, media (desviación estándar)						
Semana 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	273	198	410	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b

PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo.

^b no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

^c p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo en las variables secundarias principales

Tabla 6: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la fase abierta en VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Semana 76	Semana 156	Semana 252	Semana 76	Semana 156	Semana 252
Puntuación DLQI basal > 1, n	445	420	374	264	255	235
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD Puntuación de los síntomas, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	227	218	200
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD Puntuación de los signos, pacientes con puntuación basal > 0	347	327	297	228	219	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

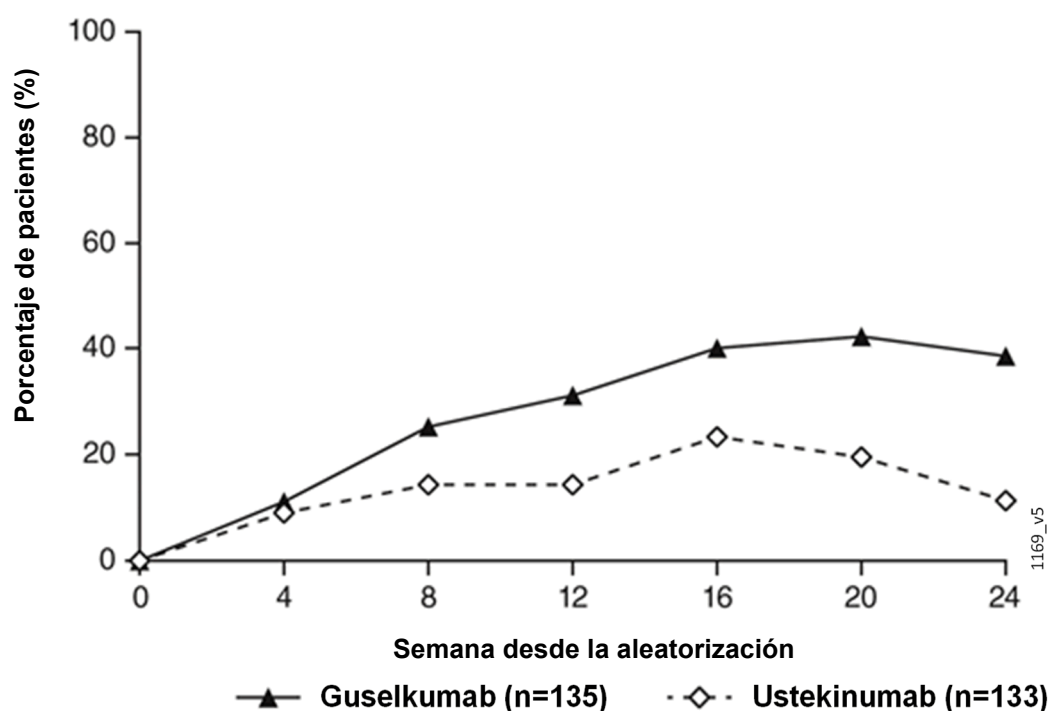
En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, según el Cuestionario de Salud (Short Form, SF36), la Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario de Limitaciones en el Trabajo (Work Limitations Questionnaire, WLQ), respectivamente. Las mejorías del SF-36, la HADS y el WLQ se mantuvieron hasta la semana 48 y en la fase abierta hasta la Semana 252 entre los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento en la Semana 28.

NAVIGATE

El estudio NAVIGATE evaluó la eficacia de guselkumab en pacientes que habían tenido una respuesta inadecuada (es decir, no habían conseguido una respuesta de «desaparición de las lesiones» o «lesiones mínimas», definida como IGA $\geq$ 2) a ustekinumab en la Semana 16. Todos los pacientes (N = 871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg $\leq$ 100 kg y 90 mg $>$ 100 kg) en las Semanas 0 y 4. En la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación en IGA $\geq$ 2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab (N = 133) c12s o iniciar el tratamiento con guselkumab (N = 135) en las Semanas 16, 20 y c8s posteriormente. Las características basales de los pacientes aleatorizados eran semejantes a las observadas en VOYAGE 1 y 2.

Después de la aleatorización, la variable principal fue el número de visitas posteriores a la aleatorización entre las semanas 12 y 24 en las que los pacientes obtuvieron una puntuación en IGA de 0/1 y experimentaron una mejoría de grado ≥ 2 . Los pacientes fueron examinados en cuatro visitas en total con intervalos de cuatro semanas. Entre los pacientes con una respuesta inadecuada a ustekinumab en el momento de la aleatorización, se observó un aumento significativamente superior de la eficacia en los que cambiaron a guselkumab que en los que siguieron el tratamiento con ustekinumab. Entre las semanas 12 y 24 después de la aleatorización, los pacientes tratados con guselkumab alcanzaron una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 con una frecuencia dos veces mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 versus 0,7 visitas, respectivamente, $p < 0,001$). Adicionalmente, a las 12 semanas tras la aleatorización, un porcentaje mayor de pacientes tratados con guselkumab que de pacientes tratados con ustekinumab alcanzó una puntuación en IGA de 0/1 y una mejoría de grado ≥ 2 (31,1 % versus 14,3 %, respectivamente; $p = 0,001$) y una respuesta PASI 90 (48 % versus 23 %, respectivamente, $p < 0,001$). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1 % y 9,0 %, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (ver la Figura 3). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de ustekinumab a guselkumab.

Figura 3: Porcentaje de pacientes que consiguieron una puntuación en IGA de desaparición de las lesiones (0) o lesiones mínimas (1) y al menos una mejoría de grado 2 en el IGA entre la semana 0 y la semana 24 por visita después de la aleatorización en NAVIGATE



ECLIPSE

La eficacia y la seguridad de guselkumab se investigaron también en un estudio doble ciego en comparación con secukinumab. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir guselkumab (N = 534; 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente c8s), o secukinumab (N = 514; 300 mg en las semanas 0, 1, 2, 3 y 4, y posteriormente c4s). La última dosis se administró en la semana 44 en ambos grupos de tratamiento.

Las características basales de la enfermedad fueron consistentes con una población con psoriasis en placas de moderada a grave con una mediana de BSA de 20 %, una mediana de puntuación PASI de 18, y una puntuación IGA de gravedad para el 24 % de los pacientes.

Guselkumab fue superior a secukinumab, según se determinó mediante la variable primaria de la respuesta PASI 90 en la semana 48 (84,5 % frente a 70,0 %, $p < 0,001$). Se presentan las tasas comparativas de respuesta PASI en la Tabla 7.

Tabla 7: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Variable primaria		
Respuesta PASI 90 en la semana 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Variables secundarias principales		
Respuesta PASI 75 en la semana 12 y en la semana 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
Respuesta PASI 75 en la semana 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
Respuesta PASI 90 en la semana 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
Respuesta PASI 100 en la semana 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

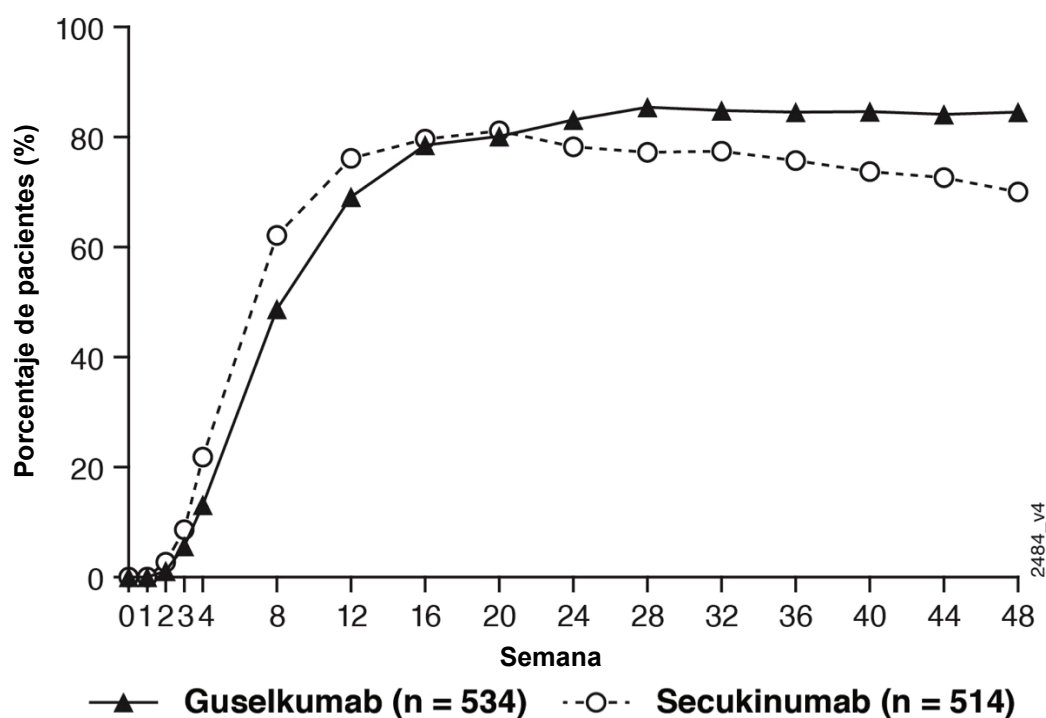
^a $p < 0,001$ para la superioridad

^b $p < 0,001$ para la no-inferioridad; $p = 0,062$ para la superioridad

^c no se realizaron análisis estadísticos formales

En la Figura 4 se presentan las tasas de respuesta PASI 90 con guselkumab y secukinumab hasta la semana 48.

Figura 4: Porcentaje de pacientes que lograron una respuesta PASI 90 hasta la semana 48 en función de la visita (pacientes aleatorizados en la semana 0) en el ensayo ECLIPSE



Artritis psoriásica (APs)

Se ha demostrado que guselkumab mejora los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida relacionada con la salud, y reduce la velocidad de progresión del daño articular periférico en pacientes adultos con APs activa.

DISCOVER 1 y DISCOVER 2

Dos ensayos fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (DISCOVER 1 y DISCOVER 2) evaluaron la eficacia y la seguridad de guselkumab comparado con placebo en pacientes adultos con APs activa (≥ 3 articulaciones inflamadas y ≥ 3 articulaciones dolorosas y una

concentración de proteína C reactiva (PCR) $\geq 0,3$ mg/dl en DISCOVER 1, y ≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones dolorosas y una concentración de PCR $\geq 0,6$ mg/dl en DISCOVER 2), a pesar del tratamiento con FARME sintéticos convencionales (sc), apremilast o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de APs basado en los criterios de clasificación de la artritis psoriásica [CASPAR]) durante una mediana de 4 años. En ambos estudios se incluyeron pacientes con diferentes subtipos de APs, incluyendo la artritis poliarticular con ausencia de nódulos reumatoides (40 %), espondilitis con artritis periférica (30 %), artritis periférica asimétrica (23 %), afectación interfalángica distal (7 %) y artritis mutilante (1 %). Más del 65 % y del 42 % de los pacientes presentaban entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente, y más del 75 % de los pacientes presentaban afectación cutánea psoriásica en ≥ 3 % de la superficie corporal. En DISCOVER 1 y DISCOVER 2 se evaluaron 381 y 739 pacientes, respectivamente, que recibieron tratamiento con guselkumab 100 mg administrado en las semanas 0 y 4, seguido de guselkumab 100 mg cada 8 semanas (c8s) o guselkumab 100 mg c4s, o placebo. En la semana 24, los pacientes que recibieron placebo en ambos estudios, fueron reasignados al grupo de guselkumab 100 mg c4s. Aproximadamente el 58 % de los pacientes de ambos estudios continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En ambos estudios, más del 90 % de los pacientes habían recibido tratamiento previo con FARMEsc. En DISCOVER 1, el 31 % de los pacientes había recibido previamente tratamiento anti-TNF α . En DISCOVER 2, todos los pacientes eran naïve a tratamiento biológico previo.

Signos y síntomas

El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 24. La variable primaria en ambos estudios era el porcentaje de pacientes que lograban una respuesta ACR (American College of Rheumatology) 20 en la semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2

	Placebo (N=126)	DISCOVER 1 guselkumab 100 mg c8s (N=127)	guselkumab 100 mg c4s (N=128)	Placebo (N=246)	DISCOVER 2 guselkumab 100 mg c8s (N=248)	guselkumab 100 mg c4s (N=245)
Respuesta ACR 20						
Semana 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Semana 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Respuesta ACR 50						
Semana 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Semana 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Respuesta ACR 70						
Semana 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c

Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Variación media MCⁱ en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal						
Semana 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Actividad mínima de la enfermedad						
Semana 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Respuesta IGA^h						
Semana 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Respuesta PASI 90						
Semana 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Semana 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Diferencia respecto a placebo (IC del 95%)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (variable primaria)

^b p < 0,001 (variable secundaria principal)

^c p = 0,006 (variable secundaria principal)

^d estadísticamente no significativo p = 0,086 (variable secundaria principal)

^e p nominal < 0,001

^f p nominal = 0,012

^g no analizado formalmente en el procedimiento de análisis jerárquico, p nominal < 0,001 (variable secundaria principal)

^h definido como respuesta IGA de 0 (desaparición de las lesiones) o 1 (lesiones mínimas) y reducción ≥ 2 grados con respecto al momento basal de la puntuación de IGA de la psoriasis

ⁱ Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 52 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 (ver Tabla 9).

Tabla 9: Respuestas clínicas en DISCOVER 1 y DISCOVER 2 en la semana 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respuesta	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respuesta	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal				
N ^c	112	123	234	227
Media (DE)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Actividad mínima de la enfermedad				
N ^b	112	124	234	228
% respuesta	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
<i>Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal</i>				
Respuesta IGA				
N ^b	75	88	170	173
% respuesta	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respuesta	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a No hubo grupo de placebo después de la semana 24.

^b Pacientes evaluables con un estado de respuesta observado.

^c Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

La respuesta clínica se mantuvo hasta la semana 100 según lo evaluado por las tasas de respuesta ACR 20/50/70, DAS 28 (PCR), actividad mínima de la enfermedad, IGA y PASI 90 en DISCOVER 2 (ver Tabla 10).

Tabla 10: Respuestas clínicas en DISCOVER 2 en la semana 100^a

	guselkumab 100 mg c8s	guselkumab 100 mg c4s
ACR 20		
N ^b	223	219
% respuesta	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% respuesta	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% respuesta	39,3%	38,6%
Variación en la DAS 28 (PCR) con respecto al valor basal		
N ^c	223	219
Media (DE)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
Actividad mínima de la enfermedad		
N ^b	224	220
% respuesta	44,6%	42,7%
<i>Pacientes con $\geq 3\%$ BSA e IGA ≥ 2 en el momento basal</i>		
Respuesta IGA		
N ^b	165	170
% respuesta	76,4%	82,4%

PASI 90		
N ^b	164	170
% respuesta	75,0%	80,0%

^a No hubo grupo de placebo después de la semana 24.

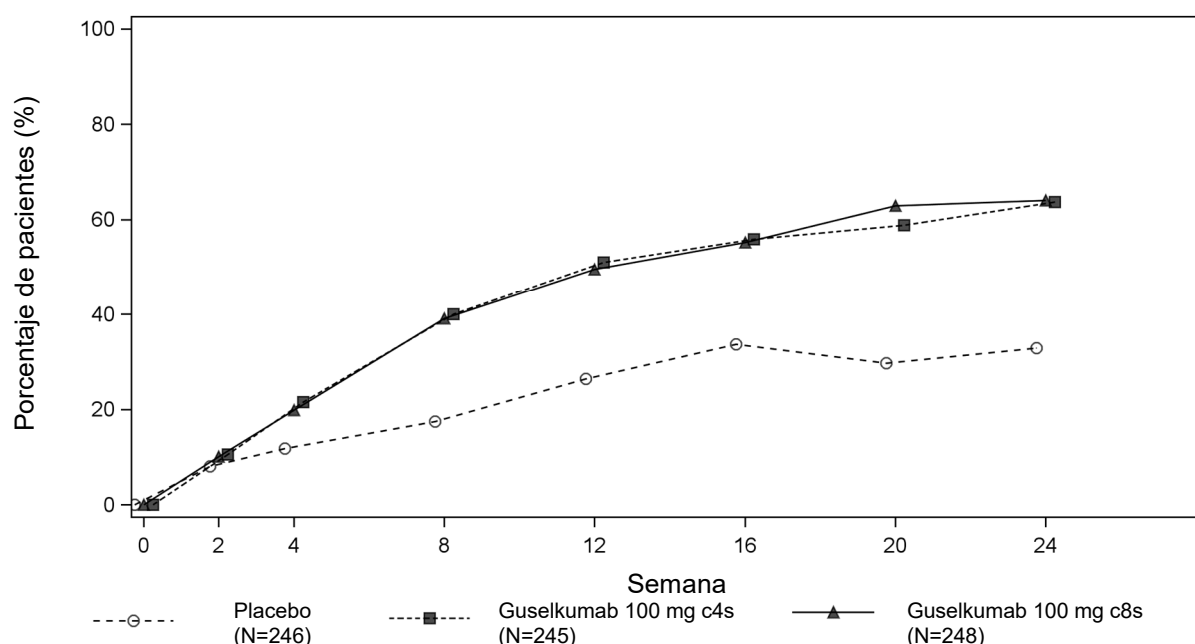
^b Pacientes evaluables según respuesta observada.

^c Pacientes con un cambio observado respecto al valor basal.

Respuesta a lo largo del tiempo

En DISCOVER 2, se observó una respuesta ACR 20 en ambos grupos de guselkumab mayor que en el grupo de placebo ya en la semana 4, y la diferencia entre los tratamientos siguió aumentando con el tiempo hasta la semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Respuesta ACR 20 por visita hasta la semana 24 en el estudio DISCOVER 2



En DISCOVER 2, para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 24, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 24 hasta la semana 52 (ver Figura 6). Para los pacientes que habían recibido tratamiento continuado con guselkumab en la semana 52, se mantuvo la respuesta ACR 20 desde la semana 52 hasta la semana 100 (ver Figura 7).

Figura 6: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 24 hasta la semana 52 en el estudio DISCOVER 2

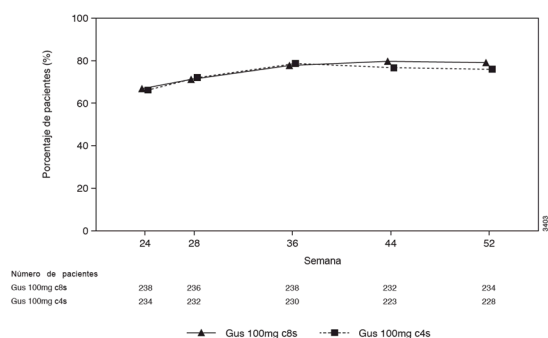
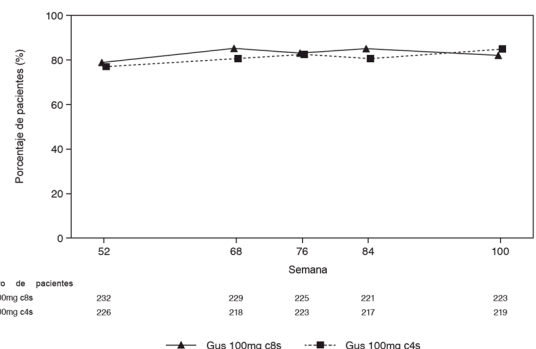


Figura 7: Respuesta ACR 20 por visita desde la semana 52 hasta la semana 100 en el estudio DISCOVER 2



Las respuestas observadas en los grupos de guselkumab fueron similares con independencia del uso concomitante de FARMEsc, incluido MTX (DISCOVER 1 y 2). Además, el análisis de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el uso previo de FARMEsc (DISCOVER 1 y 2) y del uso previo de

anti-TNF α (DISCOVER 1) no identificó diferencias en la respuesta a guselkumab entre estos subgrupos.

En los estudios DISCOVER 1 y 2 se observaron mejorías en todos los componentes de las puntuaciones ACR, incluida la evaluación del dolor por parte del paciente. En la semana 24 en ambos estudios, el porcentaje de pacientes que consiguió una respuesta según los criterios de respuesta en la APs (PsARC) modificados fue mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo. Las respuestas PsARC se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

La dactilitis y la entesitis se evaluaron a partir de los datos agregados de los estudios DISCOVER 1 y 2. En la semana 24, entre los pacientes con dactilitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la dactilitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (59,4 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (63,5 %, p = 0,006) comparado con el grupo de placebo (42,2 %). En la semana 24, entre los pacientes con entesitis en el momento basal, el porcentaje de pacientes con resolución de la entesitis fue mayor en el grupo de guselkumab c8s (49,6 %, p nominal < 0,001) y el grupo de guselkumab c4s (44,9 %, p = 0,006) que en el grupo de placebo (29,4 %). En la semana 52, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (81,2 % en el grupo c8s y 80,4 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (62,7 % en el grupo c8s y 60,9 % en el grupo c4s). En DISCOVER 2, entre los pacientes con dactilitis y entesitis en el momento basal, se mantuvieron los porcentajes de pacientes con resolución de la dactilitis (91,1 % en el grupo c8s y 82,9 % en el grupo c4s) y con resolución de la entesitis (77,5 % en el grupo c8s y 67,7 % en el grupo c4s) en la semana 100.

En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab que tenían espondilitis con artritis periférica como manifestación principal presentaron una mayor mejoría del índice de actividad de la espondilitis anquilosante de Bath (BASDAI) en comparación con el placebo entre el momento basal y la semana 24. La mejoría en el BASDAI se mantuvo desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Respuesta radiológica

En el estudio DISCOVER 2, la inhibición de la progresión del daño estructural se midió radiológicamente y se expresó como la variación media con respecto al momento basal de la puntuación de van der Heijde-Sharp (vdH-S) modificada total. En la semana 24, el grupo de guselkumab c4s mostró una progresión radiológica menor estadísticamente significativa y el grupo de guselkumab c8s, una progresión numéricamente inferior que el grupo de placebo (Tabla 11). El beneficio observado con la pauta posológica de guselkumab c4s en la inhibición de la progresión radiológica (menor variación media con respecto al valor basal de la puntuación vdH-S modificada total en el grupo de administración c4s en comparación con el placebo) fue más pronunciado en los pacientes con un valor elevado de proteína C reactiva y un número elevado de articulaciones con erosiones en el momento basal.

Tabla 11: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 24 en el estudio DISCOVER 2

	N	Variación media MC ^c (IC ^d de 95 %) de la puntuación vdH-S modificada entre el momento basal y la semana 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg c8s	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg c4s	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a estadísticamente no significativo p = 0,068 (variable secundaria principal).

^b p = 0,006 (variable secundaria principal).

^c Variación media MC = variación media por mínimos cuadrados.

^d IC = intervalo de confianza.

En la semana 52 y la semana 100, la variación media de la puntuación vdH-S modificada total con respecto al valor basal fue similar en los grupos de guselkumab c8s y c4s (Tabla 12).

Tabla 12: Variación de la puntuación vdH-S modificada total entre el momento basal y la semana 52 y la semana 100 en DISCOVER 2

	N ^a	Variación media (DE ^b) de la puntuación vdH-S modificada total desde el momento basal
Semana 52		
guselkumab 100 mg c8s	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg c4s	229	1,07 (3,843)
Semana 100		
guselkumab 100 mg c8s	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg c4s	211	1,68 (7,018)

^a Los pacientes evaluables tienen una variación observada durante el periodo de tiempo especificado

^b DE = desviación estándar

Nota: ningún grupo de placebo después de la semana 24

Función física y calidad de vida relacionada con la salud

En DISCOVER 1 y 2, los pacientes tratados con guselkumab mostraron una mejoría significativa ($p < 0,001$) de la función física en comparación con el placebo según el Cuestionario de evaluación de la salud-Índice de discapacidad (HAQ-DI) en la semana 24. Las mejorías en el HAQ-DI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Se observó una mejoría significativamente mayor de la puntuación del resumen del componente físico del SF-36 con respecto al momento basal en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con el placebo en la semana 24 en DISCOVER 1 ($p < 0,001$ en ambos grupos de dosis) y DISCOVER 2 ($p = 0,006$ en el grupo c4s). En la semana 24 se observó un aumento de la puntuación de la Evaluación funcional para el tratamiento de enfermedades crónicas-Fatiga (FACIT-F) con respecto al valor basal mayor en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en ambos estudios. En DISCOVER 2 las mejorías observadas de la calidad de vida relacionada con la salud, determinada mediante el Índice de calidad de vida en dermatología (DLQI), fueron mayores en los pacientes tratados con guselkumab que en los tratados con placebo en la semana 24. Las mejorías en las puntuaciones relativas al componente físico del SF-36, la FACIT-F y el DLQI se mantuvieron desde la semana 24 hasta la semana 52 en DISCOVER 1 y hasta la semana 100 en DISCOVER 2.

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES of 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS

En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico, y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF alpha, vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*]) (Tabla 13).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 13: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa ^a %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica^b			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática^f			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica^g			
Población total	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)

Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica^h			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosaⁱ			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga^j			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ^k			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

^b Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^c $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).

^d Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.

^f Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^h Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

ⁱ Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.

^j La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.

^k Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 . En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 14).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 14: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^c					
Población total ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática ^h					
Población total ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroides ⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)

Curación endoscópica^j					
Población total ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^k					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica^l					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópicaⁿ					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^o					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ^p					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

^a Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.

^b Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.

^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^d Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.

^e $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.

^f Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa [JAK] para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

ⁱ No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.

^j Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^k Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en < 5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.

^l Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.

^m $p < 0,01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización

ⁿ Una subpuntuación de endoscopia de 0.

^o La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.

^p Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

^q Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.

^r Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de > 15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de > 3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación

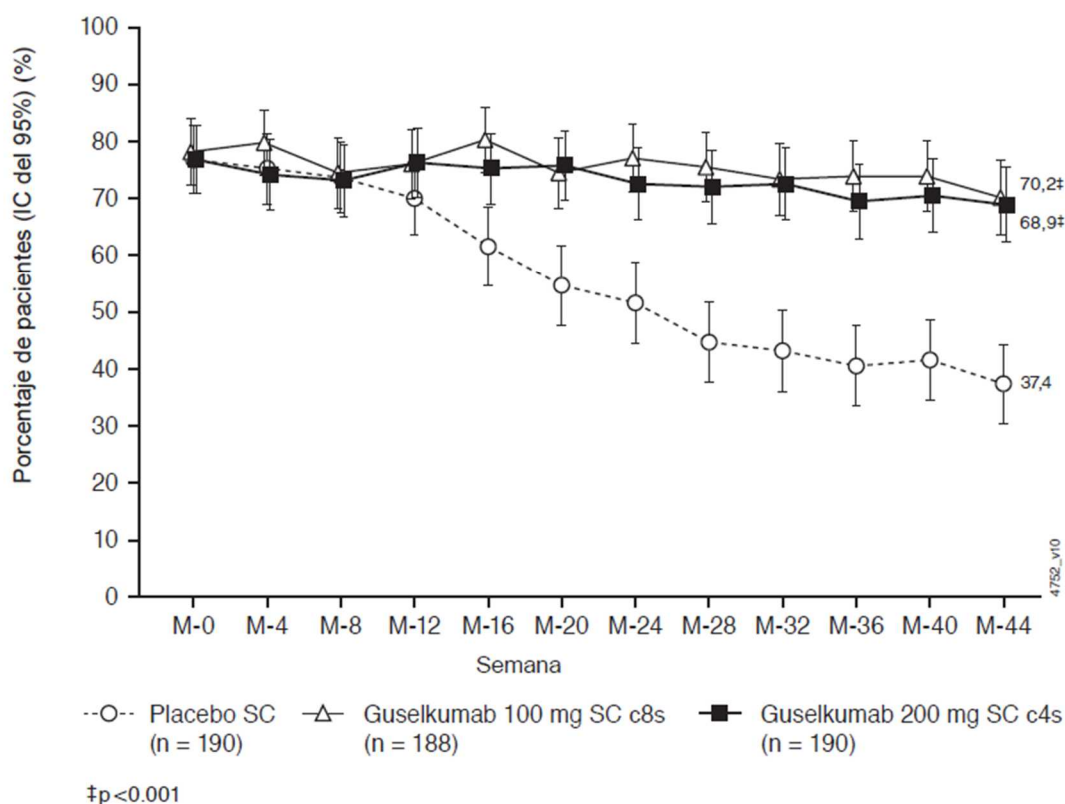
endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 8):

Figura 8: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab

Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los pacientes tratados con guselkumab y un 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud

En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO

En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas; o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el

32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 15). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 16).

Tabla 15: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea^a %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %)^b
Remisión clínica^c			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^h			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^j			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

- ^b La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).
- ^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ^e $p < 0,001$.
- ^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.
- ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.
- ^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ⁱ Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 16: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica ^h					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

^b Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

^c La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

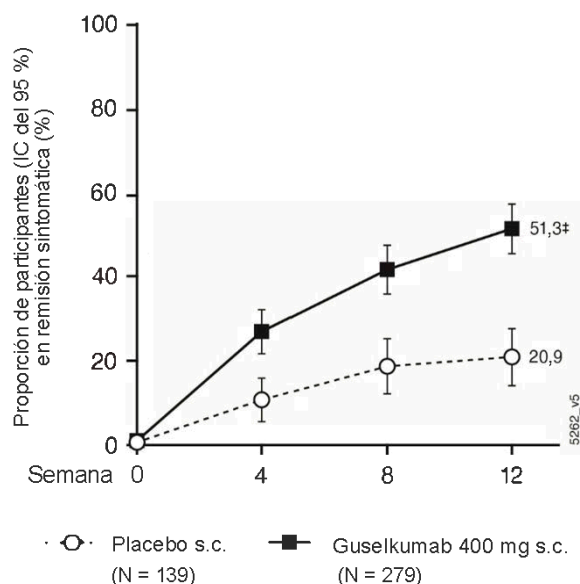
^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 9):

Figura 9: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



‡ $p < 0,001$

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos (GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1 .

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNF α anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormente al menos a un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNF α , el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 17 (semana 12) y 18 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 19 y 20.

Tabla 17: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica^b en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2^f en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga^g en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica^h en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.
- ^b Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.
- ^c 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
- ^d Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
- ^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- ^g Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.
- ^h Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabla 18: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b
Remisión clínica sin corticosteroides^c en la semana 48^f						
Población total	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Respuesta endoscópica^d en la semana 48^f						
Población total	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- ^d Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 19: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 48^l						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica^f en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica^g en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides^h en la semana 48^l						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duraderaⁱ en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión PRO-2^j en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación^e Respuesta endoscópica se define como una mejora $\geq 50\%$ desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^f Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^g Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

^h Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

ⁱ Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para $\geq 80\%$ de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.

^j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

^k $p < 0,05$

^l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 20: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^h en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Remisión clínicaⁱ en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

-
- ^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
 - ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
 - ^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
 - ^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación.
 - ^e 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.
 - ^f Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.
 - ^g Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
 - ^h Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2 .
 - ⁱ Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

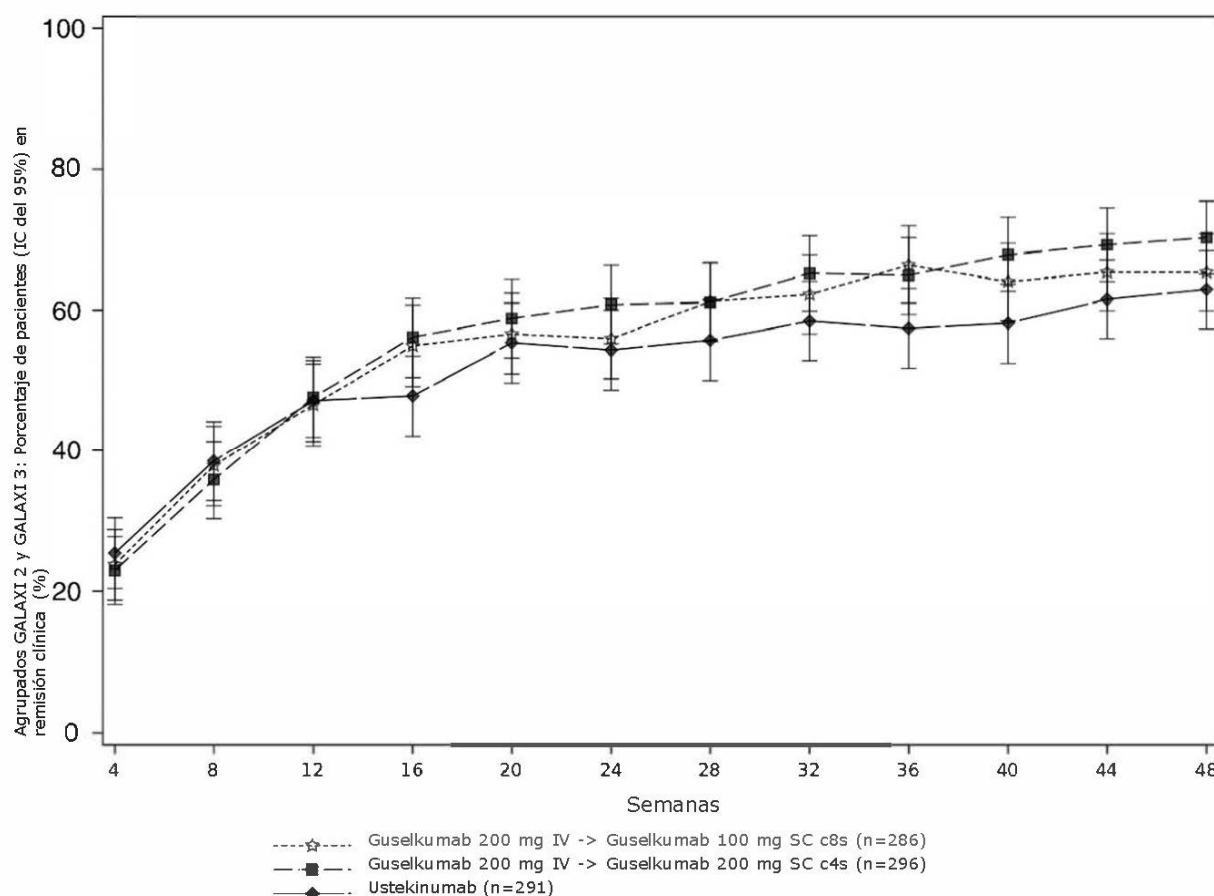
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 10.

Figura 10: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2 .

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo

corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 21.

Tabla 21: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea ^a
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica^b en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica^f en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica^g en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2^h en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

^b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

^c p < 0,001

^d 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^f Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

^g Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

^h Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de p < 0,001). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de p < 0,001 en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab

100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Las plumas precargadas de 100 mg (PushPen y OnePress) no se han estudiado en la población pediátrica y no está recomendado su uso en pacientes pediátricos (ver sección 4.2 para la información de uso en pacientes pediátricos).

Psoriasis en placas pediátrica

La seguridad y eficacia de guselkumab se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y comparador biológico activo (PROTOSTAR) en 120 pacientes pediátricos de 6 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico y que estaban controlados de forma inadecuada por la fototerapia y/o las terapias tópicas. PROTOSTAR se realizó en dos partes. La parte 1 consistió en un periodo aleatorizado de 16 semanas, controlado con placebo y comparador activo seguido de un periodo no comparativo de retirada y retratamiento o inicio del tratamiento con guselkumab hasta la semana 52. La parte 2 consistió en un grupo sin enmascaramiento de guselkumab hasta la semana 52.

Los pacientes inscritos tenían una puntuación IGA de ≥ 3 en una escala de 5 puntos de gravedad general de la enfermedad, un PASI ≥ 12 , y una BSA afectada mínima de ≥ 10 %, y al menos uno de los siguientes: 1) lesiones muy gruesas, 2) afectación facial, genital o de manos/pies clínicamente relevante, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 %, o 5) IGA=4. Se excluyó a los sujetos con psoriasis guttata, eritrodérmica o pustulosa.

En la parte 1, 92 pacientes de 6 a 17 años de edad fueron aleatorizados para recibir una inyección subcutánea de guselkumab ($n = 41$) o placebo ($n = 25$) en las semanas 0, 4 y 12, o un comparador biológico activo ($n = 26$) semanalmente. En la parte 2, se inscribió a 28 pacientes adolescentes adicionales de 12 a 17 años de edad para recibir la inyección subcutánea de guselkumab en las semanas 0, 4, y cada 8 semanas a partir de entonces. En el grupo de guselkumab, los pacientes con un peso corporal inferior a 70 kg recibieron 1,3 mg/kg administrados con la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml, y los pacientes con un peso corporal de 70 kg o más recibieron 100 mg administrados con la jeringa precargada.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 75 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o 1 («mínimo») en la semana 16. Los criterios de valoración secundarios incluían, entre otros, la proporción de pacientes que lograron una respuesta PASI 90, una puntuación IGA de 0 («desaparición de las lesiones») o una respuesta PASI 100 en la semana 16.

De los 92 pacientes de la parte comparativa del estudio, las características demográficas basales fueron en general comparables entre los grupos de tratamiento. En total, más del 55 % eran varones, el 85 % eran blancos, la media del peso corporal era de aproximadamente 57,3 kg, y la media de edad era de 12,9 años, siendo un 33 % de los pacientes menores de 12 años.

Las características basales de la enfermedad fueron en general comparables en todos los grupos de tratamiento, con una mediana de BSA basal del 20 %, una mediana de la puntuación PASI basal de aproximadamente 17, y una puntuación IGA basal de grave para el 20 % (placebo) y el 24 % (guselkumab) de los pacientes, y antecedentes de artritis psoriásica para el 3,3 % de los pacientes.

Enfermedad cutánea global

El tratamiento con guselkumab provocó mejoras significativas en el resultado en las mediciones de la actividad de la enfermedad en comparación con el placebo en la semana 16. Los resultados clave de eficacia para los criterios de valoración del estudio se muestran en la Tabla 22 a continuación.

Tabla 22: Resumen de los criterios de valoración en la semana 16 en PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Valor de <i>p</i>
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0) o mínimo (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Puntuaciones IGA de desaparición de las lesiones (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Con respuesta PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Con respuesta PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Con respuesta PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Cambio desde el inicio en CDLQI, MMC (IC del 95 %) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = Children's Dermatology Life Quality Index (Índice de calidad de vida en dermatología infantil)

^a MMC = media de mínimos cuadrados

Más allá del periodo de 16 semanas controlado con placebo en la parte 1 de PROTOSTAR, a los pacientes tratados con guselkumab que alcanzaron un PASI 90 en la semana 16 se les retiró el tratamiento. La pérdida de respuesta PASI 90 se observó ya 12 semanas después de la retirada del tratamiento con guselkumab, con una mediana de tiempo hasta la pérdida de respuesta PASI 90 de aproximadamente 24 semanas. De los pacientes tratados con guselkumab que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16, el 72,2 % de los pacientes que recibieron 32 semanas adicionales de tratamiento continuado con guselkumab lograron una respuesta PASI 75 en la semana 52, y el 61,1 % alcanzó una respuesta PASI 90 en la semana 52.

Los pacientes aleatorizados a placebo en la semana 0 que no lograron una respuesta PASI 90 en la semana 16 y pasaron a recibir guselkumab, el 95,0 % y el 65,0 % lograron una respuesta PASI 75 y PASI 90, respectivamente, en la semana 52.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima ($C_{\max}$) media ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg de cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 µg/ml en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 µg/ml y 10,7 µg/ml, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 µg/ml y 10,1 µg/ml, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica

Se alcanzaron las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab en la semana 20 en pacientes pediátricos de 6 a 17 años de edad con psoriasis en placas de moderada a

grave tratados con la inyección subcutánea de guselkumab, utilizando la pluma precargada de 45 mg/0,45 ml o la jeringa precargada de 100 mg (ver sección 4.2) y estuvieron dentro del intervalo de las observadas en adultos.

La pauta posológica recomendada da lugar a una exposición sérica predicha de guselkumab similar en los pacientes pediátricos con psoriasis en placas en comparación con los adultos en todo el intervalo de peso corporal.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, acoplada en una pluma precargada con un protector de aguja automático.

Tremfya está disponible en un envase que contiene una pluma precargada y en un envase múltiple conteniendo 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, acoplada en una pluma precargada con un protector de aguja automático.

Tremfya está disponible en un envase que contiene una pluma precargada y en un envase múltiple conteniendo 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la pluma precargada OnePress o la pluma precargada PushPen de la nevera, mantener la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. Las plumas precargadas no se deben agitar.

Antes de utilizarlas, se recomienda inspeccionar visualmente las plumas precargadas. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con detalle la preparación y administración de las plumas precargadas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/002 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/003 2 plumas precargadas

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/010 1 pluma precargada
EU/1/17/1234/011 2 plumas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017
Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1 λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada/pluma precargada equivalente a 0,5 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución inyectable en pluma precargada (inyectable), (PushPen)

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro y puede contener algunas partículas pequeñas blancas o transparentes, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 367,5 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Posología

Colitis ulcerosa

Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 100 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn

Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Para la dosis de 100 mg, véase la ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Tremfya en niños y adolescentes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía subcutánea solamente. Los lugares de inyección incluyen el abdomen, el muslo y la parte posterior de la parte superior del brazo. Tremfya no se debe inyectar en zonas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida, dura, gruesa o escamosa.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectar Tremfya si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes que se inyecten toda la cantidad de solución según las «Instrucciones de uso» facilitadas en el envase.

Para recomendaciones sobre la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab cada 4 semanas (c4s) en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento 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.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 (E433) en cada jeringa precargada/pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) a midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de metotrexato (MTX) no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y las concentraciones disminuyen poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios con animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como en reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24 ^a			Hasta 1 año ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c
ALT					
>1 a ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a periodo controlado con placebo

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo.

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, hasta el final del periodo de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del periodo de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del periodo controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta el final del periodo de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron una o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 % (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg

subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutánea seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de

dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc- gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reativa (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFN γ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab

también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFN γ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF α , vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES de 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS

En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF α , vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*]) (Tabla 3).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 3: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la Semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa^a %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica^b			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática^f			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica^g			
Población total	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica^h			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosaⁱ			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga^j			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ^k			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

- ^a Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
- ^b Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^c $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).
- ^d Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.
- ^f Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^h Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ⁱ Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^j La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.
- ^k Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 . En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 4).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 4: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la Semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg

Remisión clínica^c					
Población total ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática^h					
Población total ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroidesⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica^j					
Población total ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^k					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica^l					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópicaⁿ					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^o					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ^p					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

- ^a Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
- ^b Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
- ^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^d Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
- ^f Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor Janus quinasa o [JAK] para la colitis ulcerosa.
- ^h Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ⁱ No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^k Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^l Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^m $p < 0,01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización
- ⁿ Una subpuntuación de endoscopia de 0.
- ^o La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
- ^p Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .
- ^q Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
- ^r Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

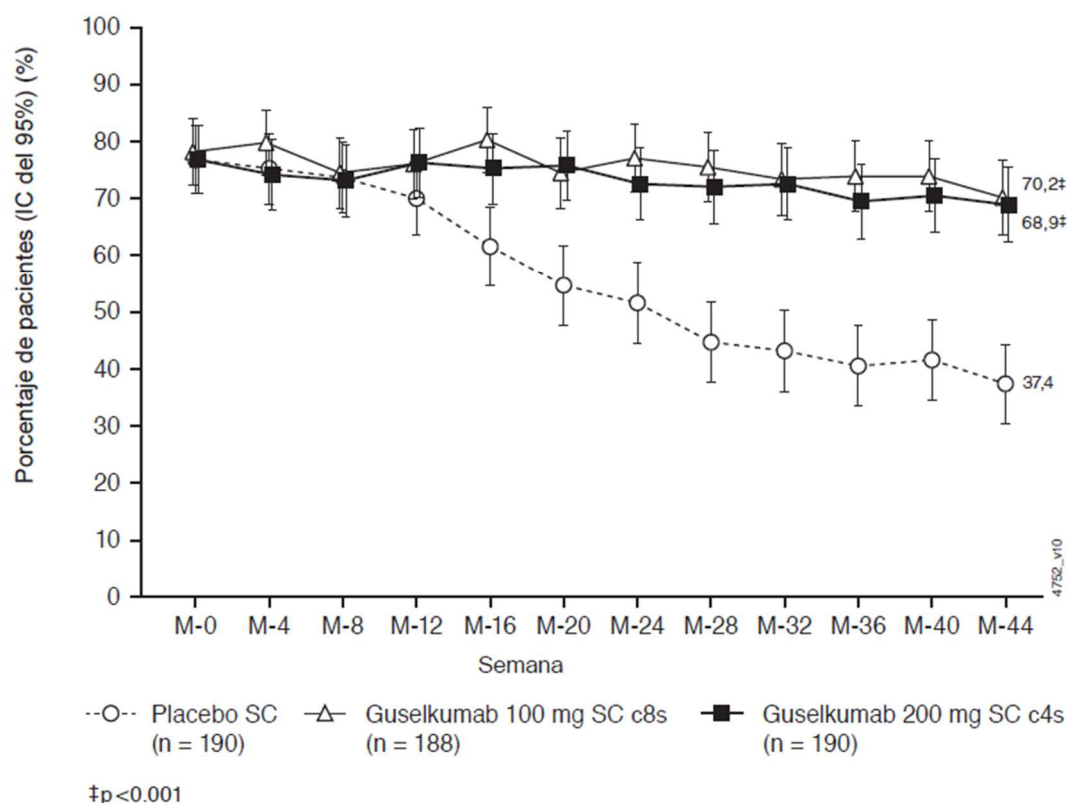
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de $> 15\%$ entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de > 3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 1):

Figura 1: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la Semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab

Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los pacientes tratados con guselkumab y el 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud

En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO

En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas, o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 5). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 6).

Tabla 5: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea ^a %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^b
Remisión clínica^c			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^h			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^j			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

^b La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

- ⁱ Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica ^h					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

^b Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

^c La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

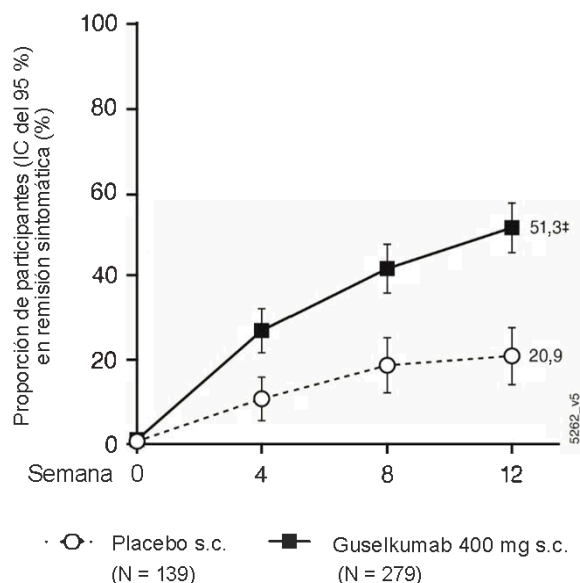
^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



†p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlados con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1 .

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anti-TNF α anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes habían fracasado anteriormente al menos a un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNF α , el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 7 (semana 12) y 8 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 9 y 10.

Tabla 7: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica^b en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)

Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2^f en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga^g en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 % ^j (N=289)	18 % (N=72)	43 % ^j (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica^h en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.

^b Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

^c 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^d Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^f Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

^g Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.

^h Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabla 8: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b
Remisión clínica sin corticosteroides^c en la semana 48^f						
Población total	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Respuesta endoscópica^d en la semana 48^f						
Población total	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- c Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- d Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.
- e p < 0,001
- f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 9: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 48^l						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica^f en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica^g en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides^h en la semana 48^l						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duraderaⁱ en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)

Remisión PRO-2^j en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

- ^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación
- ^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^g Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .
- ^h Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- ⁱ Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para ≥ 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.
- ^j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12

Tabla 10: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^h en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)

Remisión clínicaⁱ en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación

^e 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^f Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^g Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^h Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

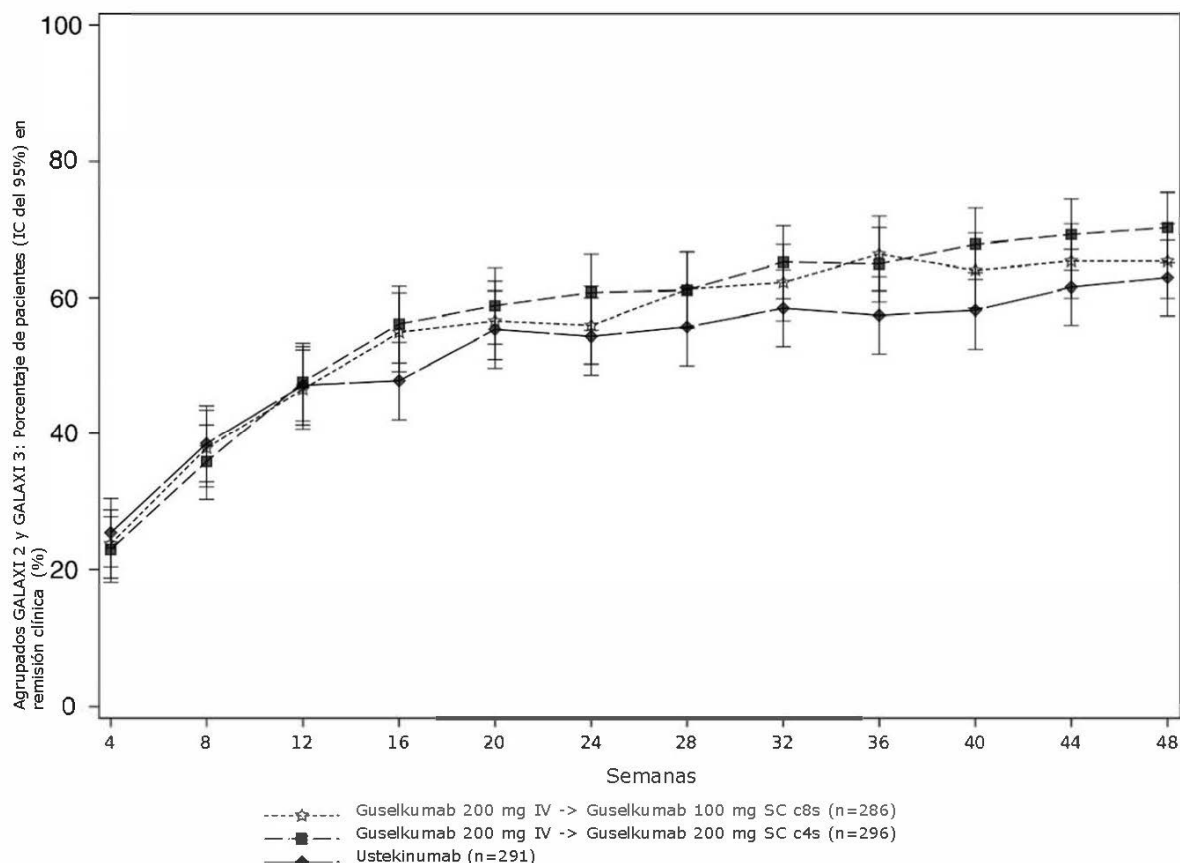
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2 .

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes que habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea ^a
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica^b en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica^f en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica^g en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2^h en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

^b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

^c $p < 0,001$

^d 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^f Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

^g Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

^h Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de $p < 0,001$). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 $\mu\text{g/ml}$ y 10,7 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$ y 10,1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un

Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 °C - 8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada o la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, una aguja fija y un capuchón, acoplado en un guarda-aguja automático.

Tremfya está disponible en envases que contienen una jeringa precargada y en envases múltiples conteniendo 2 (2 envases de 1) jeringas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 2 ml en una jeringa de vidrio precargada con un tapón de goma de bromobutilo, acoplada en una pluma precargada con un protector de aguja automático.

Tremfya está disponible en un envase que contiene una pluma precargada y en un envase múltiple conteniendo 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Después de sacar la jeringa precargada o la pluma precargada de la nevera, mantener la jeringa precargada o la pluma precargada dentro del envase de cartón y dejar que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos antes de inyectar Tremfya. La jeringa precargada o la pluma precargada no se deben agitar.

Antes de utilizarla, se recomienda inspeccionar visualmente la jeringa precargada o la pluma precargada. La solución debe ser transparente y de incolora a color amarillo claro, y puede contener unas pocas partículas pequeñas translúcidas o blancas. Tremfya no se debe usar si la solución está turbia o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Cada envase contiene un prospecto de «Instrucciones de uso» que describe con detalle la preparación y administración de la jeringa precargada o la pluma precargada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/17/1234/006 1 jeringa precargada
EU/1/17/1234/007 2 jeringas precargadas

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/17/1234/008 1 pluma precargada

EU/1/17/1234/009 2 plumas precargadas

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017

Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 200 mg de guselkumab en 20 ml de solución (10 mg/ml). Tras la dilución, cada ml contiene 0,8 mg de guselkumab.

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) de inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano producido en células de Ovario de Hámster Chino (CHO) por tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 10 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial equivalente a 0,5 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es transparente y de incolora a color amarillo claro, con un pH objetivo de 5,8 y una osmolaridad aproximada de 302,7 mOsm/l.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Colitis ulcerosa

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

Enfermedad de Crohn

Tremfya está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de la respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a un tratamiento biológico.

4.2 Posología y forma de administración

Este medicamento ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades para las cuales está indicado.

Guselkumab 200 mg concentrado para solución para perfusión solo debe utilizarse como dosis de inducción.

Posología

Colitis ulcerosa

Se recomienda cualquiera de las siguientes dos pautas de dosis de inducción:

- 200 mg administrados por perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución para inyección.

Tras completar la pauta de dosis de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestren un beneficio terapéutico adecuado al tratamiento de inducción según el criterio clínico, se puede considerar una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Ver ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable y 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn

Se recomienda cualquiera de los siguientes dos regímenes de dosis de inducción:

- 200 mg administrados mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
- o
- 400 mg administrados mediante inyección subcutánea (administrada en forma de dos inyecciones consecutivas de 200 mg cada una) en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Ver ficha técnica de Tremfya 200 mg solución inyectable.

Tras completar la pauta de inducción, la dosis de mantenimiento recomendada a partir de la semana 16 es de 100 mg administrados mediante inyección subcutánea cada 8 semanas (c8s). Como alternativa, para los pacientes que no muestran un beneficio terapéutico adecuado tras el tratamiento de inducción según el criterio clínico, puede considerarse una dosis de mantenimiento de 200 mg administrada mediante inyección subcutánea a partir de la semana 12 y posteriormente cada 4 semanas (c4s) (ver sección 5.1). Ver ficha técnica de Tremfya 100 mg solución inyectable y 200 mg solución inyectable.

Los inmunomoduladores y/o corticosteroides se pueden continuar durante el tratamiento con guselkumab. En los pacientes que hayan respondido al tratamiento con guselkumab, los corticosteroides se pueden reducir o interrumpir de acuerdo con el tratamiento de referencia.

Se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no hayan mostrado evidencias de beneficio terapéutico tras 24 semanas de tratamiento.

Dosis olvidadas

Si se olvida una dosis, se debe administrar lo antes posible. A partir de entonces, la administración de dosis se debe reanudar a la hora programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección 5.2).

Hay información limitada en pacientes de edad ≥ 65 años e información muy limitada en pacientes de ≥ 75 años (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal o hepática

Tremfya no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En general, no se espera que estas condiciones tengan un efecto significativo en la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales, por lo que no se considera necesario ajustar la dosis. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver sección 5.2.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tremfya en niños y adolescentes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn menores de 18 años no se ha establecido. No se dispone de datos.

Forma de administración

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión es sólo para uso intravenoso. Se debe administrar durante un periodo de al menos una hora. Cada vial es de un solo uso. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (p. ej., tuberculosis activa, ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Infecciones

Guselkumab puede aumentar el riesgo de infección. El tratamiento no se debe iniciar en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente.

Se pedirá a los pacientes tratados con guselkumab que acudan al médico si presentan signos o síntomas de una infección aguda o crónica clínicamente importante. Si un paciente desarrolla una infección clínicamente importante o grave o no responde al tratamiento habitual, el paciente debe ser vigilado atentamente y se interrumpirá el tratamiento hasta que la infección haya sido resuelta.

Evaluación de la tuberculosis previa al tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, se debe comprobar si el paciente padece tuberculosis (TB). En los pacientes tratados con guselkumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa durante y después del tratamiento. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes de administrar el tratamiento en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida anafilaxia, en la fase de poscomercialización (ver sección 4.8). Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de guselkumab y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

Elevaciones de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos de artritis psoriásica se observó un aumento en la incidencia de elevaciones de las enzimas hepáticas en los pacientes tratados con guselkumab c4s en comparación con los pacientes tratados con guselkumab c8s o con placebo (ver sección 4.8).

Cuando se prescriba guselkumab c4s en artritis psoriásica, se recomienda evaluar las enzimas hepáticas al inicio y posteriormente de acuerdo con el control habitual del paciente. Si se observan aumentos de la alanina aminotransferasa [ALT] o la aspartato aminotransferasa [AST] y se sospecha una lesión hepática inducida por el fármaco, se debe interrumpir temporalmente la administración del tratamiento hasta descartar este diagnóstico.

Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con arreglo a las directrices de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en los pacientes tratados con guselkumab. No se dispone de datos sobre la respuesta a vacunas de organismos vivos o inactivas.

Antes de una vacunación con virus vivos o bacterias vivas, se debe retirar el tratamiento 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.

Excipientes con efecto conocido

Contenido de polisorbato 80

Este medicamento contiene 10 mg de polisorbato 80 (E433) en cada vial, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden provocar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente «libre de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio en Fase I de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave, los cambios en las exposiciones sistémicas (C_{max} y AUC_{inf}) de midazolam, S-warfarina, omeprazol, dextrometorfano y cafeína después de una única dosis de guselkumab no resultaron clínicamente relevantes, lo que indica que son improbables las interacciones entre guselkumab y los sustratos de varias enzimas del CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP1A2). No es necesario un ajuste de dosis cuando se administran conjuntamente guselkumab y sustratos del CYP450.

Terapia inmunosupresora concomitante o fototerapia

En los ensayos de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de guselkumab en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia. En los estudios sobre artritis psoriásica, el uso concomitante de metotrexato (MTX) no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

En los estudios sobre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, el uso concomitante de inmunomoduladores (p. ej., azatioprina [AZA], 6-mercaptopurina [6-MP]) o corticosteroides no pareció influir en la seguridad o eficacia de guselkumab.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 12 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos disponibles relativos al uso de guselkumab en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de Tremfya durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y las concentraciones disminuyen poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Tremfya tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (macaco cangrejero) en la sección 5.3.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de guselkumab en la fertilidad en humanos. Los estudios con animales no han indicado efectos perjudiciales directos ni indirectos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue infección de las vías respiratorias (aproximadamente el 8 % de los pacientes en los estudios de colitis ulcerosa, el 11 % de los pacientes en los estudios de enfermedad de Crohn y el 15 % de los pacientes en los estudios clínicos de psoriasis y artritis psoriásica).

El perfil general de seguridad en los pacientes tratados con Tremfya es similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas tanto en los estudios clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn como de las reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la Clasificación por Órganos y sistemas de MedDRA y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Tabla de reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias
	Poco frecuentes	Infección por Herpes simple
	Poco frecuentes	Infección por tiña
	Poco frecuentes	Gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad
	Raras	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Transaminasas elevadas
	Poco frecuentes	Recuento de neutrófilos disminuido

Descripción de algunas reacciones adversas

Transaminasas elevadas

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo, se notificaron reacciones adversas de aumento de las transaminasas (que incluye ALT elevada, AST elevada, enzima hepática aumentada, transaminasas elevadas, prueba de función hepática anormal, hipertransaminasemia) con más frecuencia en los grupos tratados con guselkumab (8,6 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c4s y 8,3 % en el grupo tratado con 100 mg por vía subcutánea c8s) que en el grupo de placebo (4,6 %). Durante 1 año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (como se indicó anteriormente) en el 12,9 % de los pacientes del grupo c4s y en el 11,7 % de los pacientes del grupo c8s.

Según las evaluaciones analíticas, la mayoría de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) fueron ≤ 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN). Los aumentos de las transaminasas de > 3 a ≤ 5 veces el LSN y > 5 veces el LSN fueron poco frecuentes y se produjeron con más frecuencia en el grupo de guselkumab c4s que en el de guselkumab c8s (Tabla 2). Se observó un patrón de frecuencia similar por gravedad y por grupo de tratamiento hasta el final del ensayo clínico de fase III de artritis psoriásica de 2 años.

Tabla 2: Frecuencia de pacientes con aumento de las transaminasas después del momento basal en dos ensayos clínicos fase III de artritis psoriásica

	Hasta la Semana 24 ^a			Hasta 1 año ^b	
	Placebo N=370 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c	guselkumab 100 mg c8s N=373 ^c	guselkumab 100 mg c4s N=371 ^c
ALT					
>1 a ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 a ≤5 x LSN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
>5 x LSN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 a ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 a ≤5 x LSN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
>5 x LSN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a periodo controlado con placebo.

^b no se incluyen los pacientes aleatorizados a placebo en el momento basal y reasignados a guselkumab.

^c número de pacientes con al menos una evaluación después del momento basal para la prueba analítica específica dentro del periodo de tiempo.

En los estudios clínicos de psoriasis, durante 1 año, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas (ALT y AST) para la dosis de guselkumab c8s fue parecida a la observada con la dosis de guselkumab c8s en los estudios clínicos de artritis psoriásica. Durante 5 años, la incidencia de elevación de las transaminasas no se incrementó por año de tratamiento con guselkumab. La mayoría de las elevaciones de las transaminasas fueron ≤ 3 x LSN.

En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad Crohn, durante el período de inducción controlado con placebo (semana 0-12), se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas y elevación en las pruebas de la función hepática) con mayor frecuencia en los grupos que recibieron guselkumab (1,7 % de los pacientes) que en el grupo que recibió el placebo (0,6 % de los pacientes). En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, durante el período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron reacciones adversas de elevación de las transaminasas (incluye elevación de ALT, elevación de AST, elevación de las enzimas hepáticas, elevación de las transaminasas, función hepática anormal y elevación en las pruebas de la función hepática) en el 3,4 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y en el 4,1 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 2,4 % de los pacientes del grupo de placebo.

Sobre la base de las evaluaciones de laboratorio de los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, la frecuencia de las elevaciones de ALT o AST fue menor que la observada en los estudios clínicos de fase III de artritis psoriásica. En estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, durante el período controlado con placebo (semana 12), se notificaron elevaciones de ALT (< 1 % de los pacientes) y AST (< 1 % de los pacientes) ≥ 3 veces el LSN en los pacientes que recibieron guselkumab. En los estudios clínicos agrupados de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, durante el período de notificación de aproximadamente un año, se notificaron elevaciones de ALT y/o AST ≥ 3 veces el LSN en el 2,7 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 2,6 % de los pacientes del grupo de tratamiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s, en comparación con el 1,9 % de los pacientes del grupo de placebo. En la mayoría de los casos, la elevación de las transaminasas fue temporal y no hizo necesaria la interrupción del tratamiento.

Recuento de neutrófilos disminuido

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica, durante el periodo controlado con placebo se notificó la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos con mayor frecuencia en el grupo tratado con guselkumab (0,9 %) que en el grupo tratado con placebo (0 %). Durante 1 año, la reacción adversa de disminución del recuento de neutrófilos se notificó en el 0,9 % de los pacientes tratados con guselkumab. En la mayoría de los casos, la disminución del recuento de neutrófilos en sangre fue leve, transitoria, no se asoció a infecciones y no obligó a interrumpir el tratamiento.

Gastroenteritis

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III durante el periodo controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo de guselkumab (1,1 %) que en el grupo de placebo (0,7 %). Hasta la semana 264, el 5,8 % de todos los pacientes tratados con guselkumab notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con guselkumab durante el periodo de 264 semanas. Las tasas de gastroenteritis observadas en los ensayos clínicos de artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fueron similares a las observadas en los estudios clínicos de psoriasis.

Reacciones en el lugar de inyección

En dos ensayos clínicos de psoriasis en fase III hasta la semana 48, el 0,7 % de las inyecciones de guselkumab y el 0,3 % de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el lugar de inyección. Hasta la semana 264, el 0,4 % de las inyecciones con guselkumab fueron asociadas con reacciones en el lugar de inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron generalmente de gravedad leve a moderada; ninguna fue grave y una motivó la interrupción del tratamiento con guselkumab.

En dos ensayos clínicos de fase III de artritis psoriásica hasta la semana 24, el número de pacientes que notificaron una o más reacciones en el lugar de inyección fue bajo y ligeramente mayor en los grupos de guselkumab que en el grupo de placebo; 5 (1,3 %) pacientes del grupo de guselkumab c8s, 4 (1,1 %) pacientes del grupo de guselkumab c4s y 1 (0,3 %) paciente del grupo de placebo. Un paciente suspendió guselkumab por una reacción en el lugar de inyección durante el periodo controlado con placebo de los ensayos clínicos en artritis psoriásica. Durante 1 año, el porcentaje de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección fue del 1,6 % y del 2,4 % en los grupos de guselkumab c8s y c4s, respectivamente. En general, la tasa de inyecciones asociadas a reacciones en el lugar de inyección observadas en los ensayos clínicos en artritis psoriásica durante el periodo controlado con placebo fue similar a las observadas en los ensayos clínicos de psoriasis.

En el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III hasta la semana 44, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones en el lugar de inyección al guselkumab fue del 7,9 % (2,5 % de las inyecciones) en el grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s (guselkumab 200 mg se administró como dos inyecciones de 100 mg en el estudio clínico de mantenimiento de colitis ulcerosa de fase III) y no se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en el grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

En los estudios clínicos de fase II y fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones a guselkumab en el lugar de la inyección fue del 4,1 % (0,8 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 200 mg subcutáneo c4s, y del 1,4 % (0,6 % de las inyecciones) de los pacientes del grupo de tratamiento que recibía la dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso seguida de 100 mg subcutáneo c8s. Todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de carácter leve, ninguna fue grave.

En un estudio clínico de fase III de la enfermedad de Crohn, hasta la semana 48, la proporción de pacientes que notificaron 1 o más reacciones adversas en el lugar de la inyección a guselkumab fue del 7 % (1,3 % de las inyecciones) en el grupo de tratamiento que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 4,3 % (0,7 % de las inyecciones) en el grupo de pacientes que recibió la dosis de inducción de guselkumab 400 mg

subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y ninguna fue grave.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de guselkumab fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible y de farmacotolerancia.

En el análisis conjunto del fase II y fase III en pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, el 5 % (n=145) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 8 % (n=12) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En el análisis conjunto de los fase III realizados en pacientes con psoriasis, aproximadamente el 15 % de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un periodo de hasta 264 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 5 % tenían anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes, lo que equivale al 0,76 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción intravenoso seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 12 % (n=58) de los pacientes tratados con guselkumab durante un máximo de 56 semanas desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 16 % (n=9) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 2 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 24 en pacientes con colitis ulcerosa que recibieron tratamiento de inducción subcutáneo seguido de tratamiento de mantenimiento subcutáneo, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

En análisis agrupados de fase II y fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con la pauta de inducción intravenosa seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 5 % (n=30) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7 % (n=2) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,3 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. En un análisis de fase III hasta la semana 48 en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron la pauta de inducción subcutánea seguida de la pauta de mantenimiento subcutánea, aproximadamente el 9 % (n=24) de los pacientes tratados con guselkumab desarrollaron anticuerpos antifármaco. De estos pacientes, el 13 % (n=3) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 1 % de todos los pacientes tratados con guselkumab. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron a una menor eficacia ni a la aparición de reacciones en el lugar de la inyección.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos se han administrado dosis intravenosas de guselkumab de hasta 1 200 mg y dosis subcutáneas de hasta 400 mg en una visita de administración única sin toxicidad limitante de

dosis. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas y administrar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC16.

Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (Acm) IgG1 λ humano que se une selectivamente a la proteína interleucina 23 (IL-23) con gran especificidad y afinidad a través del sitio de unión al antígeno. La IL-23 es una citocina que participa en las respuestas inflamatorias e inmunitarias. Al impedir la unión de la IL-23 a su receptor, guselkumab inhibe la señalización celular dependiente de IL-23 y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Las concentraciones de IL-23 están elevadas en la piel de los pacientes con psoriasis en placas. En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, las concentraciones de IL-23 son elevadas en el tejido del colon. Se ha observado en modelos *in vitro* que guselkumab inhibe la bioactividad de la IL-23 bloqueando su interacción con el receptor de IL-23 de la superficie celular, lo que altera la señalización, la activación y las cascadas de citocinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placas, la artritis psoriásica, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn mediante el bloqueo de la vía de la citocina IL-23.

Se ha observado que las células mieloides que expresan el Fc- gamma receptor 1 (CD64) son una fuente predominante de IL-23 en el tejido inflamado en la psoriasis, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Guselkumab ha demostrado *in vitro* el bloqueo de la IL-23 y su unión a CD64. Estos resultados indican que el guselkumab es capaz de neutralizar la IL-23 en el origen celular de la inflamación.

Efectos farmacodinámicos

En un estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab redujo la expresión de los genes de la vía de IL-23/Th17 y los perfiles de expresión de los genes asociados a la psoriasis, tal como demostraron análisis de ARNm obtenidos de biopsias de lesiones cutáneas de pacientes con psoriasis en placas en la semana 12 en comparación con el momento basal. En el mismo estudio en fase I, el tratamiento con guselkumab mejoró las mediciones histológicas de la psoriasis en la semana 12, incluyendo reducción del grosor de la epidermis y de la densidad de linfocitos T. Además, se observó una disminución de las concentraciones séricas de IL-17A, IL-17F e IL-22 en los pacientes tratados con guselkumab, en comparación con placebo, en los estudios en fase II y fase III de psoriasis en placas. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placas.

En los pacientes con artritis psoriásica que participaron en los estudios de fase III, las concentraciones séricas de la proteína C reactiva de la fase aguda, el amiloide A sérico, la IL-6 y las citocinas efectoras del Th17, IL-17A, IL-17F e IL-22 estaban elevadas en el momento basal. Guselkumab redujo las concentraciones de estas proteínas en las 4 semanas siguientes al inicio del tratamiento. Guselkumab redujo aún más las concentraciones de estas proteínas en la semana 24 en comparación con el momento basal y también con el placebo.

En pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, el tratamiento con guselkumab produjo descensos de los marcadores inflamatorios, incluida la proteína C-reativa (PCR) y la calprotectina fecal, a lo largo de la inducción hasta la semana 12, descenso que se mantuvo tras un año de tratamiento de mantenimiento. Las concentraciones séricas de las proteínas IL-17A, IL-22 e IFN γ se redujeron ya en la semana 4, y siguieron disminuyendo hasta la semana 12 de inducción. Guselkumab

también redujo las concentraciones de ARN de la biopsia de la mucosa del colon de IL-17A, IL-22 e IFN γ en la semana 12.

Eficacia clínica y seguridad

Colitis ulcerosa

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios de fase III multicéntricos, aleatorizados, con enmascaramiento doble y controlados con placebo (estudio de inducción intravenosa QUASAR, estudio de mantenimiento QUASAR y estudio de inducción subcutánea ASTRO) en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que presentaron una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP), terapia biológica (antagonistas del TNF α , vedolizumab), un inhibidor de Janus quinasa (JAK) y/o moduladores del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1PRM), aplicables únicamente al estudio ASTRO. Además, la eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en un estudio de fase IIb de inducción de búsqueda de dosis aleatorizado, con enmascaramiento doble, controlado con placebo, (estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR) que incorporó a una población de pacientes con colitis ulcerosa similar a la del estudio de inducción de fase III.

La actividad de la enfermedad se evaluó mediante la puntuación Mayo modificada (mMS, por sus siglas en inglés), una puntuación Mayo de 3 componentes (0-9) que consiste en la suma de las siguientes subpuntuaciones (de 0 a 3 para cada subpuntuación): frecuencia de las deposiciones (SFS, por sus siglas en inglés), hemorragia rectal (RBS, por sus siglas en inglés) y hallazgos en la endoscopia revisada centralmente (ES, por sus siglas en inglés). La colitis ulcerosa activa de moderada a grave se definió como una mMS entre 5 y 9, una RBS ≥ 1 y una ES de 2 (definida por un eritema marcado, un patrón vascular ausente, friabilidad y/o erosiones) o un ES de 3 (definida por hemorragia espontánea y ulceración).

Estudio de inducción: QUASAR IS

En el estudio de inducción QUASAR IS, se aleatorizó a los pacientes en una proporción de 3:2 para recibir guselkumab 200 mg o placebo mediante perfusión intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8. Se evaluó a un total de 701 pacientes. Al inicio, la mediana de la mMS era de 7, teniendo un 35,5 % de pacientes una mMS basal de 5 a 6 y el 64,5 % una mMS de 7 a 9, y el 67,9 % de los pacientes una ES basal de 3. La mediana de la edad era de 39 años (con un intervalo de 18 a 79 años); el 43,1 % eran mujeres; y el 72,5 % se identificaron como blancos, el 21,4 % como asiáticos y el 1 % como negros.

A los pacientes inscritos se les permitió utilizar dosis estables de aminosalicilatos orales, MTX, 6-MP, AZA y/o corticosteroides orales. Al inicio del estudio, el 72,5 % de los pacientes recibían aminosalicilatos, un 20,8 % de los pacientes recibía inmunomoduladores (MTX, 6-MP, o AZA), y un 43,1 % de los pacientes recibían corticosteroides. No se permitieron tratamientos biológicos concomitantes ni inhibidores de JAK.

En un 49,1 % de los pacientes había fracasado previamente al menos un tratamiento biológico, y/o inhibidor de JAK. De estos pacientes, en el 87,5 %, el 54,1 % y el 18 % había fracasado previamente un bloqueante del TNF α , vedolizumab o un inhibidor de JAK, respectivamente, y en el 47,4 % había fracasado el tratamiento con 2 o más de estas terapias. El 48,4% de los pacientes no habían sido tratados previamente con inhibidores biológicos ni JAK, y un 2,6 % había recibido previamente un inhibidor biológico o JAK, pero no había fracasado.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por el mMS en la semana 12. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según el IBDQ (cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal [por sus siglas en inglés *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*]) (Tabla 3).

Proporciones significativamente mayores de pacientes se encontraban en remisión clínica en la semana 12 en el grupo tratado con guselkumab en comparación con el grupo placebo.

Tabla 3: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 12 en QUASAR IS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 200 mg inducción intravenosa^a %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)
Remisión clínica^b			
Población total	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Remisión sintomática^f			
Población total	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Curación endoscópica^g			
Población total	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Respuesta clínica^h			
Población total	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosaⁱ			
Población total	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Respuesta a la fatiga^j			
Población total	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisión IBDQ^k			
Población total	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

- ^a Guselkumab 200 mg como inducción intravenosa en la semana 0, la semana 4 y la semana 8.
- ^b Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^c $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado por factores de estratificación: estado de fracaso biológico y/o de inhibidores de JAK y uso concomitante de corticosteroides al inicio del estudio).
- ^d Otros 7 pacientes en el grupo placebo y 11 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
- ^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa (JAK) para la colitis ulcerosa.
- ^f Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
- ^g Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
- ^h Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ⁱ Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en $<5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
- ^j La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial, que se considera clínicamente significativa.
- ^k Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .

QUASAR IS y el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis también incorporaron a 48 pacientes con una mMS inicial de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 . En los pacientes con un mMS inicial de 4, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica y la curación endoscópica en la semana 12, fue coherente con la población total de colitis ulcerosa activa de moderada a grave.

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab y siguieron disminuyendo hasta la semana 12.

Estudio de mantenimiento: QUASAR MS

En QUASAR MS se evaluó a 568 pacientes que lograron una respuesta clínica a las 12 semanas tras la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En el QUASAR MS, estos pacientes fueron aleatorizados para recibir una pauta de mantenimiento subcutáneo de guselkumab 100 mg cada 8 semanas, guselkumab 200 mg cada 4 semanas o placebo durante 44 semanas.

El criterio de valoración principal fue la remisión clínica definida por la mMS en la semana 44. Los criterios de valoración secundarios en la semana 44 incluían, entre otros, la remisión sintomática, la curación endoscópica, la remisión clínica sin corticosteroides, la curación histo-endoscópica de la mucosa, la respuesta a la fatiga y la remisión según IBDQ (Tabla 4).

Proporciones significativamente mayores de pacientes estaban en remisión clínica en la semana 44 en ambos grupos tratados con guselkumab en comparación con el placebo.

Tabla 4: Proporción de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la eficacia en la semana 44 en QUASAR MS

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia entre tratamientos (IC del 95 %)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg

Remisión clínica^c					
Población total ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Remisión sintomática^h					
Población total ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Remisión clínica sin corticosteroidesⁱ					
Población total ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Curación endoscópica^j					
Población total ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^k					
Población total ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Respuesta clínica^l					
Población total ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e

Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Mantenimiento de la remisión clínica en la semana 44 en pacientes que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la inducción					
Población total ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^c
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Normalización endoscópicaⁿ					
Población total ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta a la fatiga^o					
Población total ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
Remisión IBDQ^p					
Población total ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Sin tratamiento biológico ni con inhibidores JAK previos ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Fracaso previo de biológicos y/o del inhibidor JAK ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

-
- ^a Guselkumab 100 mg como inyección subcutánea cada 8 semanas tras la pauta de inducción.
 - ^b Guselkumab 200 mg como inyección subcutánea cada 4 semanas tras la pauta de inducción.
 - ^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
 - ^d Pacientes que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
 - ^e $p < 0,001$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización.
 - ^f Otros 7 pacientes en el grupo placebo, 6 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 6 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.
 - ^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF alpha, vedolizumab) y/o un inhibidor de Janus quinasa [JAK] para la colitis ulcerosa.
 - ^h Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.
 - ⁱ No haber necesitado ningún tratamiento con corticosteroides durante al menos 8 semanas antes de la semana 44 y también cumplir los criterios de remisión clínica en la semana 44.
 - ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.
 - ^k Una combinación de curación histológica [infiltración de neutrófilos en <5 % de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes] y curación endoscópica según la definición anterior.
 - ^l Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en ≥ 30 % y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
 - ^m $p < 0,01$, diferencia entre tratamientos ajustada (IC del 95 %) basado en el método Cochran-Mantel-Haenszel ajustado por factores de estratificación de aleatorización
 - ⁿ Una subpuntuación de endoscopia de 0.
 - ^o La fatiga se evaluó mediante el formulario breve PROMIS-Fatiga 7a. La respuesta a la fatiga se definió como una mejora ≥ 7 puntos con respecto al valor inicial en la inducción, que se considera clínicamente significativa.
 - ^p Puntuación total del cuestionario para la enfermedad inflamatoria intestinal ≥ 170 .
 - ^q Sujetos que alcanzaron la remisión clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en el estudio de inducción QUASAR o el estudio de inducción de determinación de dosis QUASAR.
 - ^r Otros 3 pacientes en el grupo placebo, 3 pacientes en el grupo de guselkumab 100 mg y 3 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico o inhibidor de JAK, pero no fracasaron.

En QUASAR IS y QUASAR MS, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente independientemente de la edad, el sexo, la raza, el peso corporal y el tratamiento previo con un tratamiento biológico o un inhibidor de JAK.

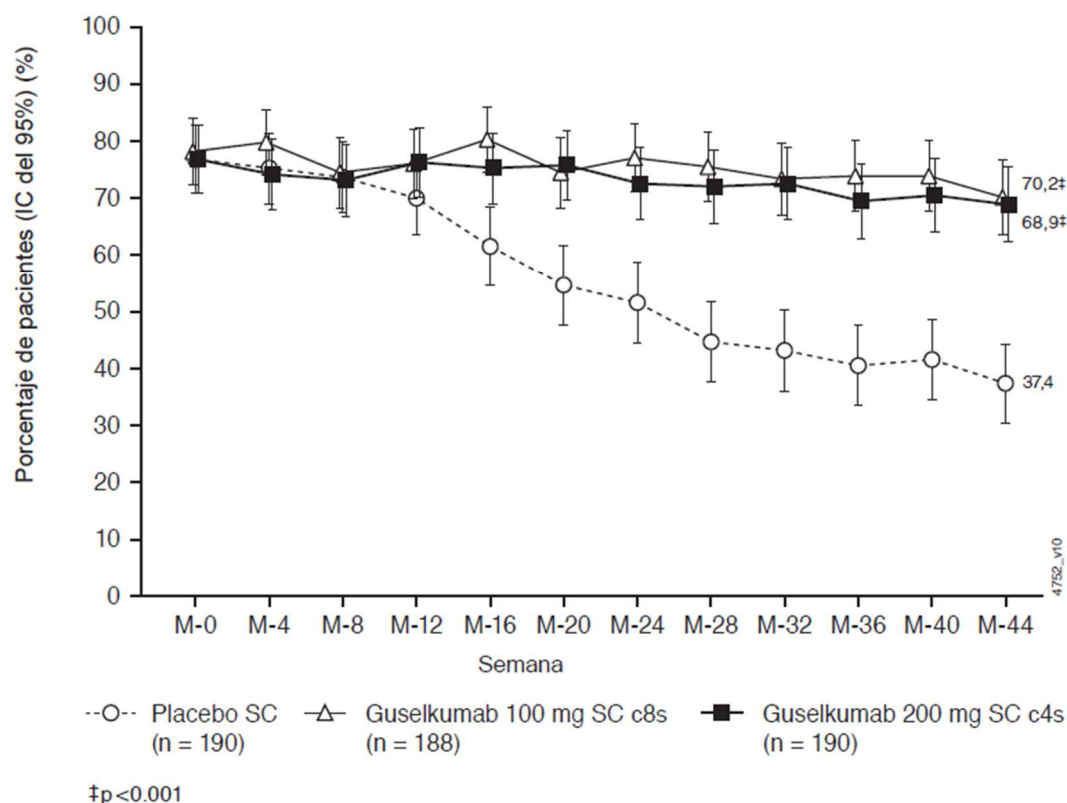
En QUASAR MS, los pacientes con una carga inflamatoria elevada tras completar la pauta posológica de inducción obtuvieron un beneficio adicional de la dosis de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la dosis de 100 mg subcutánea c8s. Se observaron diferencias numéricas clínicamente significativas de >15 % entre los dos grupos de dosis de guselkumab entre los pacientes con un nivel de PCR de >3 mg/l tras completar la dosis de inducción para los siguientes criterios de valoración en la semana 44: remisión clínica (48 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), mantenimiento de la remisión clínica (88 % 200 mg c4s comparado con 50 % 100 mg c8s), remisión clínica sin corticosteroides (46 % 200 mg c4s comparado con 30 % 100 mg c8s), curación endoscópica (52 % 200 mg c4s comparado con 35 % 100 mg c8s), y la curación histo-endoscópica de la mucosa (46 % 200 mg c4s comparado con 29 % 100 mg c8s).

En QUASAR MS se incluyeron a 31 pacientes con una mMS inicial de inducción de 4, incluido un ES de 2 o 3 y un RBS ≥ 1 que lograron una respuesta clínica 12 semanas después de la administración intravenosa de guselkumab en QUASAR IS o en el estudio QUASAR de inducción de búsqueda de dosis. En estos pacientes, la eficacia del guselkumab en relación con el placebo, medida por la remisión clínica, la respuesta clínica, y la curación endoscópica en la semana 44 fue coherente con la población total.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En QUASAR MS la remisión sintomática definida como una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial de la inducción, y una subpuntuación de la hemorragia rectal de 0 se mantuvo hasta la semana 44 en ambos grupos de tratamiento con guselkumab, mientras que se observó un descenso en el grupo placebo (Figura 1):

Figura 1: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 44 en QUASAR MS



Pacientes con respuesta en la semana 24 al tratamiento ampliado con guselkumab

Los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción, recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo en las semanas 12, 16 y 20. En QUASAR IS, 66/120 (55 %) de los pacientes tratados con guselkumab que no presentaban respuesta clínica en la semana 12 de inducción alcanzaron respuesta clínica en la semana 24. Quienes presentaron respuesta a guselkumab en la semana 24 entraron en QUASAR MS y recibieron guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas. En la semana 44 de QUASAR MS, 83/123 (67 %) de estos pacientes mantuvieron la respuesta clínica y 37/123 (30 %) alcanzaron la remisión clínica.

Recuperación de la eficacia tras la pérdida de respuesta a guselkumab

Diecinueve pacientes que recibieron guselkumab 100 mg subcutáneo c8s que experimentaron una primera pérdida de respuesta (10 %) entre la semana 8 y 32 de QUASAR MS recibieron una dosificación enmascarada de guselkumab con 200 mg de guselkumab subcutáneo c4s y 11 de estos pacientes (58 %) lograron respuesta sintomática y 5 pacientes (26 %) lograron remisión sintomática tras 12 semanas.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica se definió como una puntuación histológica de Geboes ≤ 2 B.0 (ausencia de neutrófilos en la mucosa [tanto en la lámina propia como en el epitelio], ausencia de destrucción de las criptas y ausencia de erosiones, ulceraciones o tejido de granulación según el sistema de clasificación de Geboes). En QUASAR IS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 12 en el 40 % de los pacientes tratados con guselkumab y un 19 % de los pacientes del grupo placebo. En QUASAR MS, se alcanzó la remisión histológica en la semana 44 en el 59 % y en el 61 % de los pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s y guselkumab 200 mg subcutáneo c4s y el 27 % de los pacientes del grupo placebo.

La normalización del aspecto endoscópico de la mucosa se definió como ES de 0. En QUASAR IS, la normalización endoscópica en la semana 12 se logró en un 15 % de los pacientes tratados con guselkumab y en un 5 % de los pacientes del grupo placebo.

Resultados compuestos histológico-endoscópicos de la mucosa

La combinación de remisión sintomática, normalización endoscópica, remisión histológica y calprotectina fecal ≤ 250 mg/kg en la semana 44 fue alcanzada por una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con placebo (22 % y 28 % comparado con un 9 %, respectivamente).

Calidad de vida relacionada con la salud

En la semana 12 de QUASAR IS, los pacientes que recibieron guselkumab mostraron mejoras mayores y clínicamente significativas desde el inicio en comparación con placebo en la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ, y las puntuaciones de todos los dominios del IBDQ (síntomas intestinales, incluidos el dolor abdominal y la urgencia intestinal, función sistémica, función emocional y función social). Estas mejoras se mantuvieron en los pacientes tratados con guselkumab en QUASAR MS hasta la semana 44.

Hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa

Hasta la semana 12 de QUASAR IS, hubo una menor proporción de pacientes del grupo de guselkumab en comparación con el grupo placebo con hospitalizaciones relacionadas con la colitis ulcerosa (1,9 %, 8/421 comparado con 5,4 %, 15/280).

ASTRO

En el estudio ASTRO, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1 para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo cada 8 semanas, o para recibir tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo cada 4 semanas, o para recibir placebo.

Se evaluó un total de 418 pacientes. La mediana de edad de los pacientes fue de 40 años (intervalo, 18-80 años), el 38,8 % eran mujeres; y el 64,6 % se identificaron como blancos, el 28,9 % como asiáticos y el 3,1 % como negros.

Los pacientes incluidos en el estudio pudieron recibir dosis estables de aminosalicilatos orales, inmunomoduladores (AZA, 6-MP, MTX) y/o corticosteroides orales (hasta 20 mg/día de prednisona o equivalente). En el momento basal, el 77,3 % de los pacientes estaban en tratamiento con aminosalicilatos, el 20,1 % de los pacientes estaban siendo tratados con inmunomoduladores y el 32,8 % de los pacientes estaban recibiendo corticosteroides. No se permitió el uso concomitante de tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM. El 40,2 % de los pacientes no habían respondido a un tratamiento previo con al menos un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, el 58,1 % no habían recibido previamente tratamientos biológicos, inhibidores de JAK ni S1PRM y el 1,7 % habían recibido y respondido previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM.

En el estudio ASTRO, el criterio de valoración principal fue la remisión clínica en la semana 12 según lo definido por la mMS. Los criterios de valoración secundarios en la semana 12 fueron la remisión sintomática, la curación endoscópica, la respuesta clínica y la curación histo-endoscópica de la mucosa (ver Tabla 5). Los criterios de valoración secundarios en semana 24 fueron la remisión clínica y la curación endoscópica (ver Tabla 6).

Tabla 5: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 12 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción subcutánea ^a %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^b
Remisión clínica^c			
Población total	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Remisión sintomática^d			
Población total	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Curación endoscópica^h			
Población total	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Respuesta clínicaⁱ			
Población total	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Curación histo-endoscópica de la mucosa^j			
Población total	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8.

^b La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

^c Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo y 3 pacientes en el grupo de guselkumab estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

- ⁱ Disminución desde el valor inicial de la inducción en la puntuación Mayo modificada en $\geq 30\%$ y ≥ 2 puntos, con una disminución ≥ 1 punto desde el valor inicial en la subpuntuación de hemorragia rectal o una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 ó 1.
- ^j Una subpuntuación de endoscopia de 0, o de 1 sin friabilidad y una puntuación de Geboes $\leq 3,1$ (indicativa de infiltración de neutrófilos en $< 5\%$ de las criptas, sin destrucción de las criptas y sin erosiones, ulceraciones o tejido de granulación).

Tabla 6: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de eficacia en la semana 24 en ASTRO

Criterio de valoración	Placebo %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 100 mg c8s inyección subcutánea ^a %	Guselkumab 400 mg inducción s.c.→ 200 mg c4s inyección subcutánea ^b %	Diferencia del tratamiento frente a placebo (IC del 95 %) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Remisión clínica ^d					
Población total	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Curación endoscópica ^h					
Población total	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Sin tratamiento biológico, ni con inhibidores JAK ni con S1PRM previo ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Fracaso previo de tratamientos biológicos, inhibidores JAK y/o S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8 seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 100 mg s.c. cada 8 semanas.

^b Tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 8, seguido de tratamiento de mantenimiento con guselkumab 200 mg s.c. cada 4 semanas.

^c La diferencia entre tratamientos ajustada y los IC se basaron en la diferencia de riesgo común determinada mediante ponderaciones por estratos de Mantel-Haenszel y el estimador de la varianza de Sato. Las variables de estratificación utilizadas fueron el fracaso previo de un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK y/o un S1PRM (sí o no) y la subpuntuación endoscópica de Mayo en el momento basal (moderada [2] o intensa [3]).

^d Una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no haya aumentado con respecto al valor inicial, una subpuntuación de hemorragia rectal de 0, y una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

^e $p < 0,001$.

^f Otros 4 pacientes en el grupo placebo, 1 paciente en el grupo de guselkumab 100 mg y 2 pacientes en el grupo de guselkumab 200 mg estuvieron expuestos previamente a un tratamiento biológico, un inhibidor de JAK o un S1PRM, pero no hubo fracaso.

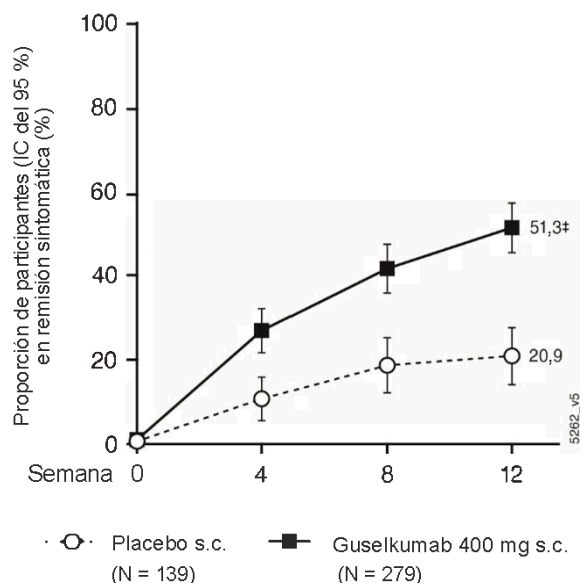
^g Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (antagonistas del TNF, vedolizumab), un inhibidor de JAK y/o un S1PRM para la colitis ulcerosa.

^h Una subpuntuación de endoscopia de 0 ó 1 sin friabilidad.

Remisión sintomática a lo largo del tiempo

En el estudio ASTRO, la remisión sintomática, definida por una subpuntuación de la frecuencia de las deposiciones de 0 ó 1 y que no aumentara con respecto al valor inicial y una subpuntuación de hemorragia rectal de 0 hasta la semana 12, se alcanzó en una mayor proporción de pacientes de los grupos de guselkumab en comparación con el grupo placebo (Figura 2):

Figura 2: Proporción de pacientes en remisión sintomática hasta la semana 12 en ASTRO



#p < 0,001

Subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones

Se observaron disminuciones en las subpuntuaciones de hemorragia rectal y frecuencia de las deposiciones ya en la semana 2 en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los que recibieron placebo.

Evaluación histológica y endoscópica

La remisión histológica en la semana 12 se alcanzó en el 44 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo en comparación con el 20 % de los pacientes que recibieron placebo.

La normalización endoscópica en la semana 24 se alcanzó en el 21 % y el 26 % de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con guselkumab 400 mg subcutáneo, seguido de guselkumab 100 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 16 y cada 8 semanas a partir de entonces, o de guselkumab 200 mg administrado por inyección subcutánea en la semana 12 y cada 4 semanas a partir de entonces, respectivamente, en comparación con el 4 % de los pacientes que recibieron placebo.

Dolor abdominal y urgencia intestinal

Hubo una mayor proporción de pacientes tratados con guselkumab 400 mg subcutáneo como tratamiento de inducción en comparación con los que recibieron placebo que no presentaban dolor abdominal (56 % frente al 31 %) ni urgencia intestinal (49 % frente al 24 %) en la semana 12.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud específica de la enfermedad se evaluó mediante el IBDQ. Hubo una mayor proporción de pacientes en el grupo combinado de guselkumab 400 mg s.c. (61 %) que alcanzaron la remisión según el IBDQ en la semana 12, en comparación con el grupo placebo (34 %).

Enfermedad de Crohn

La eficacia y la seguridad de guselkumab se evaluaron en tres estudios clínicos de fase III en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa moderada o grave que presentaban una respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a corticosteroides orales, inmunomoduladores convencionales (AZA, 6-MP, MTX) y/o terapia biológica (antagonista del TNF o vedolizumab): dos estudios de diseño idéntico de 48 semanas multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y tratamiento activo (ustekinumab) con grupos paralelos (GALAXI 2 y GALAXI 3) y un estudio de 24 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con grupos paralelos

(GRAVITI). Los tres estudios tenían un diseño «treat-through», es decir, los pacientes aleatorizados al grupo de guselkumab (o ustekinumab para GALAXI 2 y GALAXI 3) mantuvieron la asignación a ese tratamiento durante todo el estudio.

GALAXI 2 y GALAXI 3

En los estudios de fase III GALAXI 2 y GALAXI 3, enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] de ≥ 220 y ≤ 450 y una puntuación en el Índice de Calificación Endoscópica Simplificada para EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada). Entre los criterios adicionales para GALAXI 2/3 se incluía una puntuación diaria media de frecuencia de deposiciones (FD) > 3 o una puntuación diaria media de dolor abdominal (DA) > 1 .

En los estudios GALAXI 2 y GALAXI 3, los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 2:2:2:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o una dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de ustekinumab de aproximadamente 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de una dosis de mantenimiento de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s; o placebo. Los pacientes que no respondieron al placebo recibieron ustekinumab a partir de la semana 12.

Se evaluó un total de 1 021 pacientes en GALAXI 2 (n=508) y GALAXI 3 (n=513). La mediana de edad era de 34 años (con intervalo 18 a 83 años), el 57,6 % eran hombres; y el 74,3 % se identificaron como blancos, el 21,3 % como asiáticos y el 1,5 % como negros.

En GALAXI 2, el 52,8 % de los pacientes habían fracasado previamente al menos a un tratamiento biológico (el 50,6 % eran intolerantes o habían fracasado al menos 1 tratamiento anti-TNF α anterior, el 7,5 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,9 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 5,3 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 37,4 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 29,9 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

En GALAXI 3, el 51,9 % de los pacientes había sufrido anteriormente un fracaso de al menos un tratamiento biológico (el 50,3 % eran intolerantes o habían fracasado al menos a 1 tratamiento anterior anti-TNF α , el 9,6 % eran intolerantes o habían fracasado a un tratamiento anterior con vedolizumab), el 41,5 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 6,6 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 36,1 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 30,2 % de los pacientes estaban recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración co-primarios y los criterios de valoración secundarios principales en comparación con el placebo en GALAXI 2 y GALAXI 3 se presentan en las Tablas 7 (semana 12) y 8 (semana 48). Los resultados de los criterios de valoración secundarios principales en la semana 48 comparados con ustekinumab se presentan en las Tablas 9 y 10.

Tabla 7: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %	Placebo %	Guselkumab inducción intravenosa ^a %
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia				
Remisión clínica^b en la semana 12				
Población total	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)

Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 12				
Población total	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales				
Remisión PRO-2^f en la semana 12				
Población total	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Respuesta de fatiga^g en la semana 12				
Población total	29 % (N=76)	45 % ^j (N=289)	18 % (N=72)	43 % ^j (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Remisión endoscópica^h en la semana 12				
Población total	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Sin tratamiento biológico previo ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Fracaso del tratamiento biológico previo ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8 – En esta columna se combinaron dos grupos de tratamiento con guselkumab, ya que los pacientes recibieron la misma pauta de inducción intravenosa antes de la semana 12.

^b Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150.

^c 9 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 38 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 200 mg intravenoso habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^d Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^f Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.

^g Respuesta de fatiga se define como una mejora de ≥ 7 puntos en el cuestionario abreviado de valoración de la fatiga PROMIS 7a.

^h Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabla 8: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^b
Remisión clínica sin corticosteroides^c en la semana 48^f						
Población total	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Respuesta endoscópica^d en la semana 48^f						
Población total	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

^a Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^c Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.

^d Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2.

^e $p < 0,001$

^f Los pacientes que cumplieron los criterios de respuesta inadecuada en la semana 12 se consideraron pacientes que no respondieron al tratamiento en la semana 48, con independencia del grupo de tratamiento.

Tabla 9: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en GALAXI 2 y GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48						
Población total	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Respuesta endoscópica^e en la semana 48^l						
Población total	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Remisión endoscópica^f en la semana 48						
Población total	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Remisión clínica^g en la semana 48						
Población total	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Remisión clínica sin corticosteroides^h en la semana 48^l						
Población total	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Remisión clínica duraderaⁱ en la semana 48						
Población total	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)

Remisión PRO-2^j en la semana 48						
Población total	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

- ^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.
- ^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación
- ^e Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisión endoscópica se define como una puntuación SES-CD ≤ 2 .
- ^g Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .
- ^h Remisión clínica sin corticosteroides se define como una puntuación CDAI < 150 en la semana 48 y no estar recibiendo corticosteroides en la semana 48.
- ⁱ Remisión clínica duradera se define como una puntuación CDAI < 150 para ≥ 80 % de todas las visitas entre la semana 12 y la semana 48 (como mínimo 8 de 10 visitas), que debe incluir la semana 48.
- ^j Remisión PRO-2 se define como una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o la FD desde el inicio.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Las respuestas en la semana 48 se evaluaron con independencia de la respuesta clínica en la semana 12.

Tabla 10: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia con guselkumab frente a ustekinumab en la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg inducción intravenosa → 90 mg c8s inyección subcutánea ^a	Guselkumab inducción intravenosa → 100 mg c8s inyección subcutánea ^b	Guselkumab inducción intravenosa → 200 mg c4s inyección subcutánea ^c
Remisión clínica en la semana 48 y respuesta endoscópica^d en la semana 48			
Población total	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Respuesta endoscópica^g en la semana 48			
Población total	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Remisión endoscópica^h en la semana 48			
Población total	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)

Remisión clínicaⁱ en la semana 48			
Población total	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Sin tratamiento biológico previo ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Dosis de inducción de ustekinumab 6 mg/kg intravenoso en la semana 0, seguida de ustekinumab 90 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^b Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^c Dosis de inducción de guselkumab 200 mg intravenoso en la semana 0, la semana 4 y la semana 8, seguida de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s a partir de ese momento durante un máximo de 48 semanas.

^d Combinación de remisión clínica y respuesta endoscópica como se describe a continuación

^e 14 pacientes adicionales del grupo de ustekinumab, 21 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s, y 17 pacientes adicionales del grupo de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^f Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento biológico (inhibidores de TNF o vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^g Respuesta endoscópica se define como una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD o una puntuación SES-CD ≤ 2 .

^h Remisión endoscópica se define como puntuación SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150 .

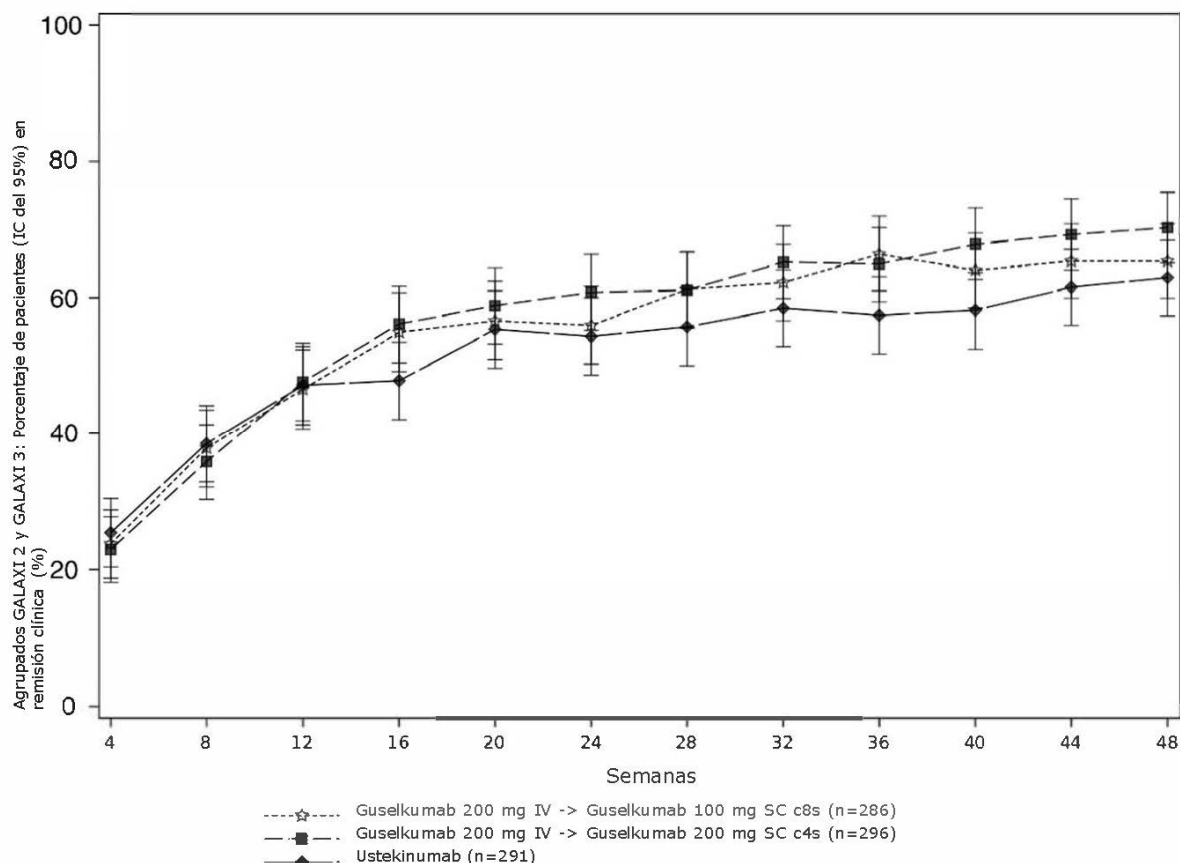
En GALAXI 2 y GALAXI 3, la eficacia y la seguridad de guselkumab se demostraron de forma consistente con independencia de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal.

En los análisis subpoblacionales de los estudios agrupados de fase III GALAXI, los pacientes con alta carga inflamatoria tras la finalización de la pauta de inducción lograron un beneficio adicional de la pauta de mantenimiento con guselkumab 200 mg subcutáneo c4s en comparación con la pauta de mantenimiento con guselkumab 100 mg subcutáneo c8s. Se observó una diferencia clínicamente significativa entre los dos grupos de dosis de guselkumab en los pacientes con una concentración de PCR > 5 mg/l después de la finalización de la pauta de inducción para los criterios de valoración de remisión clínica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 54,1 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 71,0 %); respuesta endoscópica en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 36,5 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 50,5 %); y remisión PRO-2 en la semana 48 (100 mg subcutáneo c8s: 51,8 % frente a 200 mg subcutáneo c4s: 61,7 %).

Remisión clínica a lo largo del tiempo

Se registraron las puntuaciones CDAI en cada visita de los pacientes. La proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 se presenta en la Figura 3.

Figura 3: Proporción de pacientes en remisión clínica hasta la semana 48 en los estudios agrupados GALAXI 2 y GALAXI 3



Calidad de vida relacionada con la salud

Se observaron mayores mejoras desde el inicio en la semana 12 en los grupos de tratamiento con guselkumab en comparación con el grupo de placebo para la calidad de vida específica de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) evaluada mediante la puntuación total del IBDQ. Las mejoras se mantuvieron hasta la semana 48 en ambos estudios.

GRAVITI

En el estudio de fase III GRAVITI, la enfermedad de Crohn activa moderada o grave se definió como una puntuación CDAI de ≥ 220 y ≤ 450 y una EC (SES-CD) de ≥ 6 (o ≥ 4 para pacientes con enfermedad ileal aislada) y una puntuación diaria media de FD ≥ 4 o de DA ≥ 2 .

En GRAVITI, los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 para recibir una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s; o una dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 0, 4 y 8, seguida de una dosis de mantenimiento de guselkumab 200 mg subcutáneo c4s; o placebo. Todos los pacientes del grupo de placebo que cumplieron los criterios de rescate recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo en las semanas 16, 20 y 24, seguida de una dosis de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s.

Se evaluó un total de 347 pacientes. La mediana de edad de los pacientes era de 36 años (con un intervalo de 18 a 83 años), el 58,5 % eran hombres, y el 66 % se identificaron como blancos, el 21,9 % como asiáticos y el 2,6 % como negros.

En el estudio GRAVITI, el 46,4 % de los pacientes habían fracasado al menos a un tratamiento biológico, el 46,4 % nunca había recibido tratamiento biológico y el 7,2 % había recibido un tratamiento biológico anterior sin fracaso. Al inicio, el 29,7 % de los pacientes estaba recibiendo corticosteroides orales y el 28,5 % de los pacientes estaba recibiendo inmunomoduladores convencionales.

Los resultados de los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales en comparación con el placebo en la semana 12 se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Proporción de pacientes que cumplieron los criterios de valoración de la eficacia co-primarios y los criterios de valoración de la eficacia secundarios principales con guselkumab frente a placebo en la semana 12 en GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg inyección subcutánea ^a
Criterios de valoración co-primarios de la eficacia		
Remisión clínica^b en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Respuesta endoscópica^f en la semana 12		
Población total	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Criterios de valoración de la eficacia secundarios principales		
Respuesta clínica^g en la semana 12		
Población total	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
Remisión PRO-2^h en la semana 12		
Población total	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Sin tratamiento biológico previo ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Fracaso de tratamiento biológico previo ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subcutáneo en la semana 0, la semana 4 y la semana 8

^b Remisión clínica: una puntuación CDAI < 150

^c $p < 0,001$

^d 8 pacientes adicionales en el grupo de placebo y 17 pacientes adicionales en el grupo de guselkumab 400 mg subcutáneo habían recibido tratamiento biológico previo sin fracaso.

^e Incluye respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia a tratamiento biológico (inhibidores de TNF, vedolizumab) para la enfermedad de Crohn.

^f Respuesta endoscópica: una mejora ≥ 50 % desde el inicio en la puntuación SES-CD.

^g Respuesta clínica: una reducción ≥ 100 puntos desde el inicio en la puntuación CDAI o una puntuación CDAI < 150.

^h Remisión PRO-2: una puntuación diaria media de DA de 1 o menos y una puntuación diaria media de FD de 3 o menos, y ausencia de empeoramiento del DA o de la FD desde el inicio.

La remisión clínica en la semana 24 fue alcanzada por una proporción significativamente mayor de pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s en comparación con el placebo (60,9 % y 58,3 % frente a 21,4 % respectivamente, ambos valores de $p < 0,001$). La remisión clínica en la semana 48 fue alcanzada por el 60 % y el 66,1 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

La respuesta endoscópica en la semana 48 fue alcanzada por el 44,3 % y el 51,3 % de los pacientes que recibieron la dosis de inducción de guselkumab 400 mg subcutáneo seguida de guselkumab 100 mg subcutáneo c8s o 200 mg subcutáneo c4s, respectivamente (ambos valores de $p < 0,001$ en comparación con el placebo).

Calidad de vida relacionada con la salud

En el estudio GRAVITI, se observaron mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida específica de la EII evaluada mediante la puntuación total del IBDQ en la semana 12 y la semana 24 en comparación con el placebo.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con guselkumab en uno o más grupos de la población pediátrica en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras una sola inyección subcutánea de 100 mg en personas sanas, guselkumab alcanzó una concentración sérica máxima (C_{max}) media ($\pm$ DE) de $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ aproximadamente 5,5 días tras la dosis. Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de aproximadamente un 49 % en personas sanas.

En pacientes con psoriasis en placas, tras administraciones subcutáneas de guselkumab 100 mg en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 8 semanas, las concentraciones séricas de guselkumab en estado estacionario se alcanzaron en la semana 20. Las concentraciones séricas mínimas medias ($\pm$ DE) en estado estacionario de guselkumab en dos estudios en fase III en pacientes con psoriasis en placas fueron de $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ y $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. La farmacocinética de guselkumab en pacientes con artritis psoriásica fue similar a la observada en pacientes con psoriasis. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg en las semanas 0, 4 y cada 8 semanas a partir de entonces, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab también fue de aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Tras la administración subcutánea de guselkumab 100 mg cada 4 semanas, la concentración sérica mínima media en estado estacionario de guselkumab fue de aproximadamente 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

La farmacocinética de guselkumab fue similar en los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Después de la pauta posológica recomendada de inducción intravenosa de guselkumab 200 mg en las Semanas 0, 4 y 8, la media de la concentración sérica máxima de guselkumab en la semana 8 fue de 68,27 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa, y de 70,5 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn.

Después de la pauta posológica recomendada de inducción subcutánea de guselkumab 400 mg en las semanas 0, 4 y 8, la concentración sérica máxima media de guselkumab en la semana 8 se estimó en 28,8 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con colitis ulcerosa y en 27,7 $\mu\text{g/ml}$ en pacientes con enfermedad de Crohn. La exposición sistémica total (AUC) después de la pauta de inducción recomendada fue similar después de la inducción subcutánea e intravenosa.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con colitis ulcerosa, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,4 $\mu\text{g/ml}$ y 10,7 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Tras la administración subcutánea de dosis de mantenimiento de guselkumab 100 mg cada 8 semanas o de guselkumab 200 mg cada 4 semanas en pacientes con enfermedad de Crohn, las medias de las concentraciones séricas mínimas en estado estacionario de guselkumab fueron aproximadamente 1,2 $\mu\text{g/ml}$ y 10,1 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal (V_z) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre aproximadamente 7 y 10 litros en los estudios.

Biotransformación

No se ha caracterizado la vía exacta a través de la cual se metaboliza guselkumab. Como anticuerpo monoclonal de IgG humano, cabe esperar que guselkumab se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Eliminación

El aclaramiento sistémico (CL) medio tras una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 0,288 y 0,479 l/día en los estudios. La semivida ($t_{1/2}$) media de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de aproximadamente 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placas en los estudios y aproximadamente 17 días en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron que el uso concomitante de AINEs, AZA, 6-MP corticosteroides orales y FARMEsc como MTX, no afectaba el aclaramiento de guselkumab.

Linealidad/no linealidad

La exposición sistémica a guselkumab (C_{max} y AUC) aumentó de una manera aproximadamente proporcional a la dosis tras una sola inyección subcutánea en dosis de 10 mg a 300 mg en personas sanas o pacientes con psoriasis en placas. Las concentraciones séricas de guselkumab fueron aproximadamente proporcionales a la dosis tras la administración intravenosa en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de guselkumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1 384 pacientes con psoriasis en placas tratados con guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. De los 746 pacientes con artritis psoriásica expuestos a guselkumab en estudios clínicos en fase III, un total de 38 pacientes tenían 65 años o más y ninguno tenía 75 años o más. De los 859 pacientes con colitis ulcerosa expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase II/III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 52 pacientes tenían 65 años o más, y 9 pacientes tenían 75 años o más. De los 1 009 pacientes con enfermedad de Crohn expuestos a guselkumab en estudios clínicos de fase III e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, un total de 39 pacientes tenían 65 años o más, y 5 pacientes tenían 75 años o más.

Los análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con psoriasis en placas, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn no revelaron cambios evidentes en el CL/F estimado de los pacientes ≥ 65 años con respecto a los pacientes < 65 años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un Anticuerpo monoclonal de IgG, sea escasa y de poca importancia; de manera análoga, no se espera

que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los Anticuerpos monoclonales de IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular. Según los análisis farmacocinéticos poblacionales, el aclaramiento de creatinina o la función hepática no tuvieron un efecto significativo en el aclaramiento de guselkumab.

Peso corporal

El aclaramiento y el volumen de distribución de guselkumab aumentan a medida que aumenta el peso corporal; sin embargo, los datos observados en los ensayos clínicos indican que no está justificado un ajuste de la dosis en función del peso corporal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, toxicidad para la reproducción y desarrollo pre y posnatal.

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con macacos cangrejeros, guselkumab fue bien tolerado por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) que fueron al menos 23 veces las exposiciones clínicas máximas tras una dosis de 200 mg administrada por vía intravenosa. Adicionalmente, no se apreciaron efectos farmacológicos adversos de seguridad cardiovascular o inmunotoxicidad durante la realización de los estudios de toxicidad a dosis repetidas o en un estudio de farmacología dirigido a la seguridad cardiovascular con macacos cangrejeros.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un periodo de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el principio activo era detectable en suero.

No se han realizado estudios de mutagenicidad o carcinogenicidad con guselkumab.

Guselkumab no pudo ser detectado en la leche materna de macacos cangrejeros tras ser medido a los 28 días tras el parto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

EDTA disódico dihidratado
Histidina
Monoclorhidrato de histidina monohidratado
Metionina
Polisorbato 80 (E433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6. Tremfya sólo debe diluirse con una solución de cloruro sódico al 0,9 % a 9 mg/ml (0,9 %). Tremfya no se debe administrar concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Solución diluida para perfusión

La solución diluida para perfusión puede conservarse a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un máximo de 10 horas. El tiempo de conservación a temperatura ambiente comienza una vez preparada la solución diluida. La perfusión debe completarse en las 10 horas siguientes a la dilución en la bolsa de perfusión.

No congelar.

Deseche cualquier porción no utilizada de la solución para perfusión.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial sin abrir

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

200 mg de solución concentrada para perfusión en un vial de vidrio transparente tipo I cerrado con un tapón de caucho butílico, un sello de aluminio y tapa abatible de polipropileno.

Tremfya está disponible en envases de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tremfya solución para perfusión intravenosa debe ser diluida, preparada e infundida por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Cada vial es de un solo uso.

Inspeccione Tremfya visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Tremfya es una solución transparente e incolora a color amarillo claro que puede contener pequeñas partículas translúcidas. No utilizar si el líquido contiene partículas grandes, está descolorido o turbio.

Instrucciones de dilución y administración

Añada Tremfya a una bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable como se indica a continuación:

1. Extraiga y luego deseche 20 ml del cloruro sódico al 0,9 % inyectable, de la bolsa de perfusión de 250 ml, que es igual al volumen de Tremfya que se va a añadir.
2. Extraiga 20 ml de Tremfya del vial y añádalo a la bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml. Mezcle suavemente la solución diluida. Deseche el vial con la solución restante.
3. Inspeccione visualmente la solución diluida en busca de partículas y decoloración antes de la perfusión. Infunda la solución diluida durante al menos una hora.
4. Utilice únicamente un equipo de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
5. No infunda Tremfya concomitantemente en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.
6. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 de noviembre de 2017

Fecha de la última renovación: 15 de julio de 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irlanda

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgica

El prospecto impreso del medicamento debe indicar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE, y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada
guselkumab
Para niños de 6 años y mayores con un peso corporal inferior a 40 kg.

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 45 mg de guselkumab en 0,45 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada (VarioJect)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/012

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA PARA USO PEDIÁTRICO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tremfya 45 mg/0,45 ml inyectable
guselkumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,45 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
guselkumab

2. PRINCIPIOACTIVO

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 2 (2 envases de 1) jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/004 (2 envases, cada uno conteniendo 1 jeringa precargada)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: sacarosa, histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada
Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tremfya 100 mg inyectable
guselkumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTRO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar

Antes de usar, leer todas las instrucciones de uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/003 (2 envases, cada uno conteniendo 1 pluma precargada)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada

Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar

Antes de usar, leer todas las instrucciones de uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tremfya 100 mg inyectable
guselkumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/011 (2 envases, cada uno conteniendo 1 pluma precargada)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 pluma precargada

Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/011

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Tremfya 100 mg inyectable
guselkumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

Envase múltiple: 2 (2 envases de 1) jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/007 (2 envases, cada uno conteniendo 1 jeringa precargada)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE INTERMEDIO DE UN ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada jeringa precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada
Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tremfya 200 mg inyectable
guselkumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
(PushPen)
1 pluma precargada

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/008

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR PARA EL ENVASE MÚLTIPLE (INCLUYENDO BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclóhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

(PushPen)

Envase múltiple: 2 (2 envases de 1) plumas precargadas.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/009 (2 envases, cada uno conteniendo 1 pluma precargada)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**ENVASE INTERMEDIO DEL ENVASE MÚLTIPLE (SIN BLUE BOX)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada pluma precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

(PushPen)

1 pluma precargada

Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/009

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

tremfya 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tremfya 200 mg inyectable
guselkumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**EMBALAJE EXTERIOR DEL VIAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión
guselkumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 200 mg de guselkumab en 20 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: EDTA disódico dihidratado, histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, metionina, polisorbato 80, sacarosa, agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
200 mg/20 ml
1 vial

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa tras su dilución.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No agitar.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA ADVERTENCIA ESPECIAL, SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1234/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Tremfya 200 mg concentrado estéril
guselkumab

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa tras su dilución.
No agitar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

200 mg/20 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Tremfya 45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada guselkumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted. Este prospecto ha sido redactado para la persona que usa el medicamento. Si usted es el padre o el cuidador que va a administrar Tremfya a un niño, lea atentamente esta información.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya
3. Cómo usar Tremfya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremfya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza

Tremfya contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con psoriasis.

Psoriasis en placas en niños

Tremfya se usa para tratar a niños a partir de 6 años de edad con “psoriasis en placas” de moderada a grave, un trastorno inflamatorio que afecta a la piel.

Tremfya puede mejorar los trastornos de la piel y reduce los signos y síntomas, tales como descamación y enrojecimiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya

No use Tremfya

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar Tremfya.
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tremfya:

- si está recibiendo tratamiento para una infección;
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido;
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis;

- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (vea a continuación “Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas”);
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con Tremfya. Los niños deben estar al día con las vacunas apropiadas para su edad antes de comenzar a usar Tremfya.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Tremfya.

Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas

Tremfya tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo Tremfya.

Los signos o síntomas de infecciones pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales; dolores musculares; tos; dificultad para respirar; escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual; sangre en las flemas (moco); pérdida de peso; diarrea o dolor de estómago; piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo que son diferentes de las lesiones de psoriasis.

Se han producido reacciones alérgicas graves con Tremfya. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, aturdimiento o mareos, o habones (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Deje de usar Tremfya y consulte a su médico o busque ayuda médica **inmediatamente** si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Niños

No administre este medicamento a niños menores de 6 años porque no hay estudios en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tremfya

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras use Tremfya.

Embarazo y lactancia

- No se debe usar Tremfya durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento con Tremfya y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de Tremfya. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe también a su médico si está dando de mamar o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si puede dar de mamar o usar Tremfya.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tremfya afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Tremfya contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,3 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tremfya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad hay que administrar de Tremfya y durante cuánto tiempo

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar Tremfya.

Psoriasis en placas en niños a partir de 6 años

Niños que pesen menos de 40 kg:

- La dosis recomendada de Tremfya para niños que pesan menos de 40 kg depende de su peso corporal. Su médico le indicará la dosis correcta que debe utilizar.
- Una pluma precargada que contiene 45 mg/0,45 ml de Tremfya se utiliza para administrar su dosis mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.
- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas.

Niños que pesen 40 kg o más:

- Para los niños que pesen 40 kg o más se dispone de una jeringa precargada de 100 mg.

Al principio, su médico o enfermero le inyectará Tremfya. Su médico puede decidir que su cuidador pueda administrar Tremfya tras recibir el entrenamiento apropiado de su médico sobre cómo inyectar Tremfya. Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre la inyección.

Para saber cómo debe utilizar Tremfya, lea atentamente el prospecto de «Instrucciones de uso» antes de usarlo, que se adjunta en el envase.

Si usa más Tremfya del que debe

Si ha recibido más Tremfya del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Si olvidó usar Tremfya

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de Tremfya, informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tremfya

No deje de utilizar Tremfya sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar Tremfya e informe a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Posible reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) - los signos pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos

- aturdimiento, tensión arterial baja (hipotensión) o mareo

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- niveles aumentados en sangre de enzimas del hígado
- erupción cutánea
- enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- infecciones por herpes simple
- infección de la piel por hongos, por ejemplo, entre los dedos de los pies (p. ej., pie de atleta)
- malestar estomacal (gastroenteritis)
- habones

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- reacción alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremfya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma precargada y en el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.

No agitar.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes. Antes de usar el medicamento, saque el envase de la nevera y mantenga la pluma precargada en su interior hasta que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos.

Este medicamento es para un único uso. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremfya

- El principio activo es guselkumab. Cada pluma precargada contiene 45 mg de guselkumab en 0,45 ml de solución.
- Los otros componentes son histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tremfya y contenido del envase

Tremfya es una solución inyectable (inyectable) transparente y de incolora a color amarillo claro. Se presenta en envases que contienen una pluma precargada.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

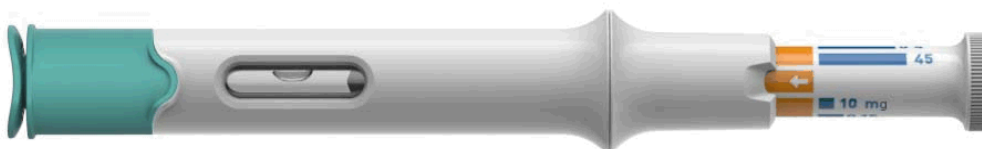
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Instrucciones de uso
Tremfya 45 mg/0,45 ml solución inyectable en pluma precargada
Para pacientes pediátricos con menos de 40 kg

DISPOSITIVO DE UN SOLO USO

Estas instrucciones de uso contienen información sobre cómo inyectar Tremfya.



Conozca su dosis.

Información importante que debe conocer antes de inyectar Tremfya

Tremfya se presenta en una pluma precargada de un solo uso que le permite fijar manualmente una dosis específica y prescrita.

Si no está seguro de cuál es la dosis correcta, póngase en contacto con el médico que recetó el medicamento antes de inyectarlo.

Si su médico decide que un cuidador puede administrarle las inyecciones de Tremfya en casa, **deberá recibir formación sobre la forma correcta de preparar e inyectar Tremfya antes de utilizar la pluma precargada.** Si su cuidador no ha recibido formación, o tiene alguna pregunta, llame a su médico.

Lea estas instrucciones de uso antes de utilizar la pluma precargada de Tremfya y cada vez que renueve la receta de la pluma precargada.

Podría haber nueva información.

Esta guía de instrucciones no sustituye a la necesidad de hablar con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Lea también atentamente el prospecto antes de empezar la inyección y consulte cualquier duda que tenga con su médico o enfermero.

Cada pluma precargada sólo puede utilizarse una vez. Tire la pluma precargada usada después de una dosis, aunque quede medicamento en su interior.

No reutilice la pluma precargada.



Información de conservación

Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

No congelar la pluma precargada.

No agite la pluma precargada.

Conserve la pluma precargada en la caja original para protegerla de la luz y de daños físicos.

Mantenga la pluma precargada de Tremfya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



¿Necesita ayuda?

Consulte a su médico cualquier pregunta que pueda tener. Para recibir ayuda adicional, consulte la información de contacto de su representante local en el prospecto.

Piezas de la pluma precargada



Usted necesitará este material:

- 1 Pluma precargada

No suministrado en la caja de la pluma precargada:

- Algodón impregnado de alcohol
- Bola de algodón o gasa
- Esparadrapo
- Recipiente para objetos punzantes

1. Preparativos



Deje que Tremfya alcance la temperatura ambiente e inspeccione el envase de cartón

Saque de la nevera el envase de cartón y póngalo en una superficie plana a temperatura ambiente durante aproximadamente **30 minutos** antes del uso.

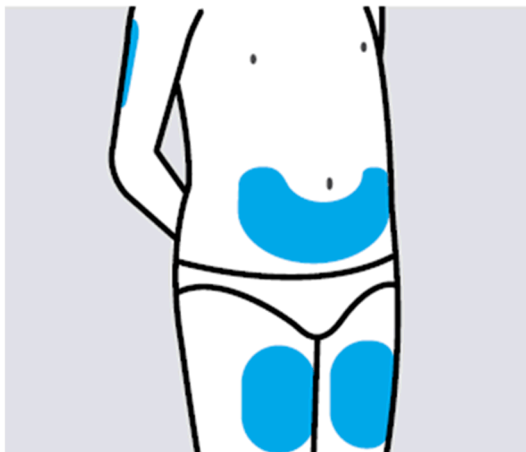
No caliente la pluma precargada de ninguna otra forma.

Compruebe la fecha de caducidad (“CAD”) en el envase de cartón.

No utilice la pluma precargada después de la fecha de caducidad o si el precinto del envase está roto.

Hable con su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.

2. Prepárese para inyectar Tremfya



Elija el lugar de inyección

Elija entre las zonas siguientes para poner la inyección:

- Parte delantera de los muslos
- Zona inferior del vientre (parte inferior del abdomen) evitando el área de 5 cm alrededor del ombligo
- Parte posterior de la parte superior del brazo

No inyecte en piel dolorida, con hematomas, roja, descamada, dura, gruesa, con cicatrices o afectada por psoriasis.



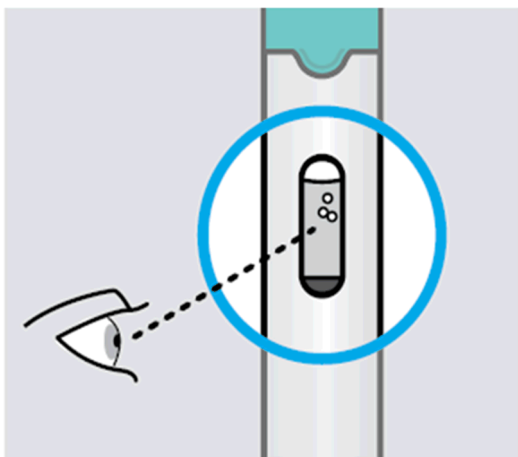
Lávese las manos y

Limpie el lugar de inyección

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie la zona de inyección elegida con un algodón impregnado de alcohol y deje que se seque al aire.

No toque, abanique o sople en el lugar de inyección después de haberlo limpiado.



Inspeccione el líquido en la ventana de visión

Saque la pluma precargada del envase de cartón.

Compruebe el líquido en la ventana de visión. Debe ser transparente e incoloro a ligeramente amarillo y puede contener partículas diminutas translúcidas o blancas.

También pueden verse burbujas de aire.

Esto es normal.

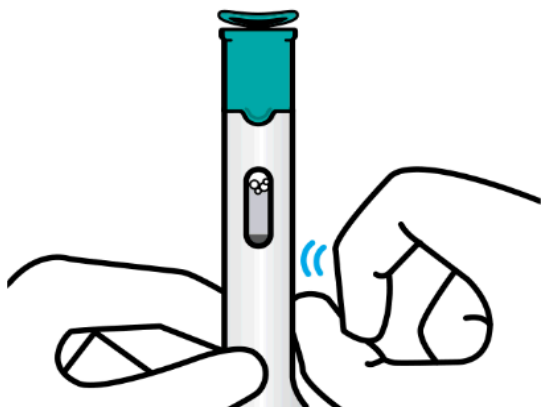
No inyecte si el líquido:

- está turbio o
- presenta un cambio de color, o
- contiene partículas grandes

Consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.

3. Elimine las burbujas de aire

Mantenga la pluma precargada apuntando hacia arriba durante este paso

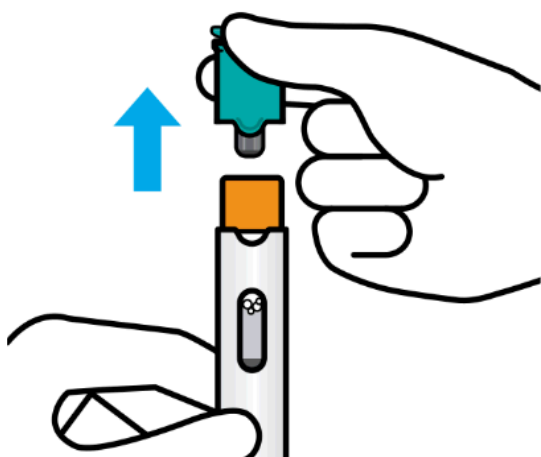


Dé unos toques con el dedo a la pluma precargada para desplazar las burbujas de aire hacia la parte superior aunque no vea ninguna burbuja de aire

Sujete la pluma precargada con el capuchón de color verde azulado hacia arriba.

Dé unos toques suavemente cerca de la ventana de visión. Esto hará que cualquier burbuja de aire suba a la parte superior.

No baje la pluma precargada hasta que se hayan eliminado las burbujas de aire.



Retire el capuchón

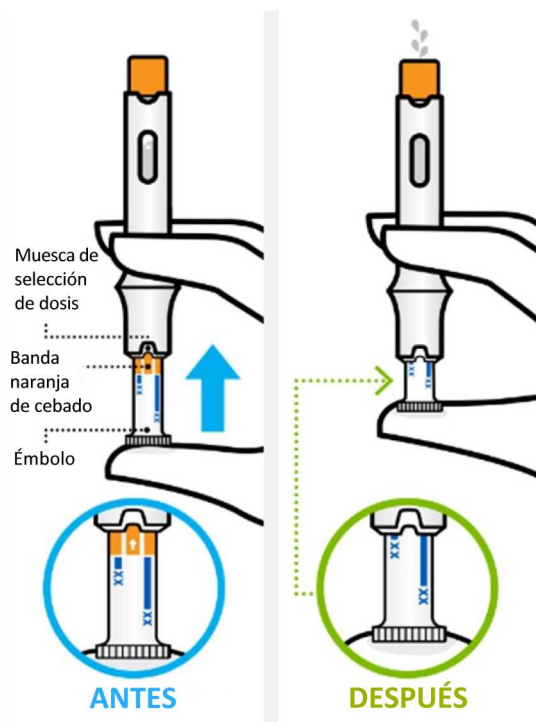
Sujete la pluma precargada con el capuchón verde azulado hacia arriba y **tire** del capuchón para extraerlo.

No toque el protector naranja de la aguja después de quitar el capuchón.

Empujar el protector de la aguja demasiado pronto puede bloquear la pluma precargada y no podrá administrar la dosis.

No vuelva a poner el capuchón porque se podría dañar la aguja.

No utilice la pluma precargada si se cae después de retirar el capuchón. Consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.



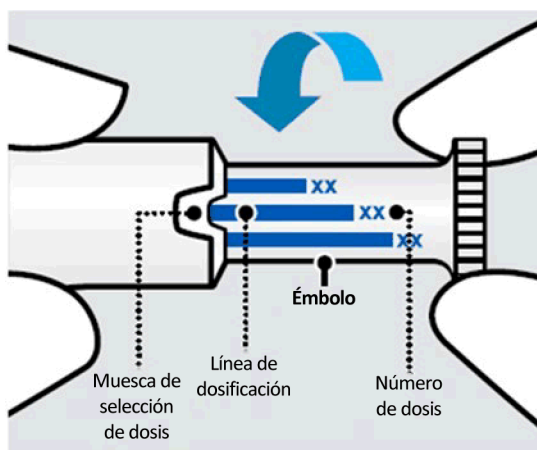
Presione el émbolo hasta que se detenga para expulsar las burbujas de aire

Sujete la pluma precargada con el protector naranja de la aguja hacia arriba.

Confirme que se han eliminado las burbujas de aire comprobando que la banda naranja de cebado ya no es visible en la muesca de selección de dosis.

El líquido puede chorrear. Esto es normal.

4. Ajuste la dosis



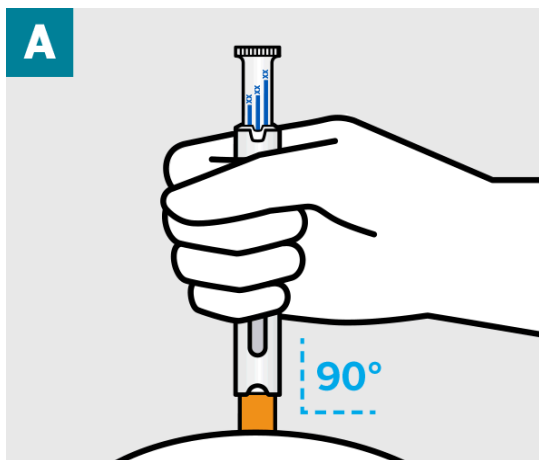
Gire el émbolo para ajustar la dosis

Gire el émbolo hasta que la línea de dosis y el número de dosis que corresponda a la dosis prescrita (véase la tabla siguiente) se encuentren en la muesca de selección de dosis, como se muestra en la imagen superior.

Dosis prescrita	Gire el émbolo hasta:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

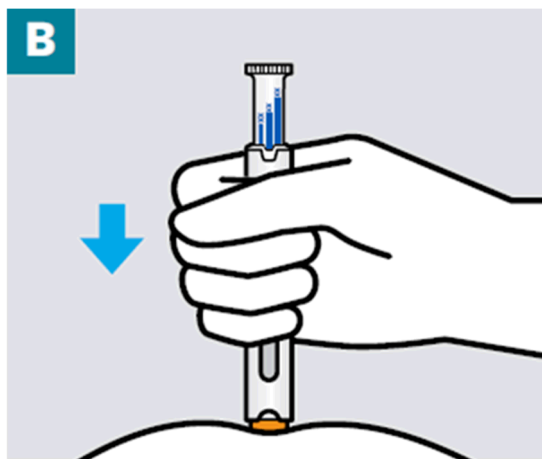
5. Inyecte Tremfya

Lea todos los subpasos de A a D antes de inyectar



Coloque la pluma precargada directamente en el punto de inyección

Coloque la pluma precargada directamente en el punto de inyección con el protector naranja de la aguja contra la piel y la ventana de visión mirando hacia usted. Siga sujetando la pluma precargada contra la piel.

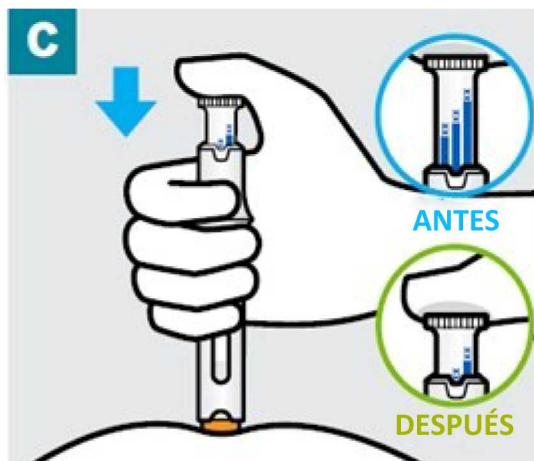


Empuje la pluma precargada hacia abajo para introducir la aguja en la piel y manténgala en su sitio

No presione aún el émbolo.

No levante la pluma precargada durante la inyección.

Empuje la pluma precargada en la piel hasta que el protector naranja de la aguja se detenga para introducir la aguja en la piel. Todavía se verá algo de naranja.



Presione lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se detenga para inyectar Tremfya

No levante la pluma precargada de la piel durante la inyección.
De lo contrario, el protector naranja de la aguja se bloqueará, y no podrá administrar la dosis completa.

Notará cierta resistencia al presionar el émbolo. Esto es normal.
 Si se ajusta una dosis pequeña, el émbolo sólo se moverá una distancia corta.



Siga sujetando la pluma y confirme que la inyección se ha completado

Mantenga la pluma precargada en su sitio y presione contra la piel durante **5 segundos**.

Confirme que la inyección se ha completado comprobando que:

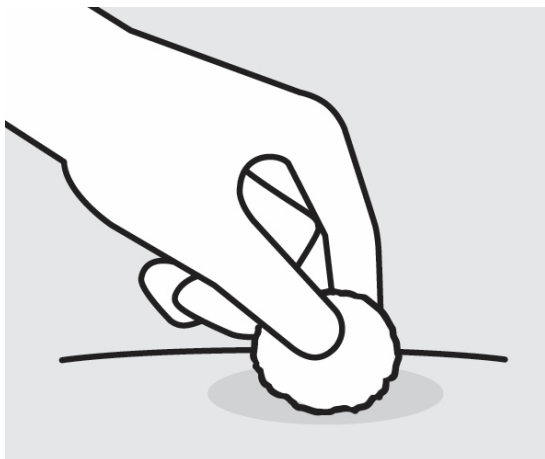
- **ya no puede presionar el émbolo hacia más abajo**
- **la línea de dosis azul seleccionada ya no es visible**
- **sólo es visible el número de dosis seleccionado en la muesca de selección de dosis**

Tras confirmarlo, levante la pluma precargada de la piel.

El protector naranja de la aguja se extenderá y bloqueará.

Es normal que quede algo de líquido en la ventana de visión.

6. Después de la inyección



Compruebe el lugar de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Mantenga suavemente la presión sobre el lugar de la inyección con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.

No frote el lugar de inyección.

Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.



Deseche la pluma precargada

Ponga la pluma precargada utilizada en un recipiente para objetos punzantes después de usarla.

No tire (deseche) la pluma precargada en la basura doméstica.

Cuando el recipiente esté lleno, elimine el material según las instrucciones de su médico o enfermero.

No recicle el recipiente para objetos punzantes usado.

Prospecto: información para el usuario

Tremfya 100 mg solución inyectable en jeringa precargada guselkumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya
3. Cómo usar Tremfya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremfya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza

Tremfya contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Psoriasis en placas

Adultos

Tremfya se usa para tratar a adultos con “psoriasis en placas” de moderada a grave, un trastorno inflamatorio que afecta a la piel y las uñas.

Tremfya puede mejorar los trastornos de la piel y la apariencia de las uñas y reduce los síntomas, tales como descamación, desprendimiento, exfoliación, picor, dolor y escozor.

Niños

Tremfya se usa para tratar a niños a partir de 6 años de edad con “psoriasis en placas” de moderada a grave, un trastorno inflamatorio que afecta a la piel.

Tremfya puede mejorar los trastornos de la piel y reduce los signos y síntomas, tales como descamación y enrojecimiento.

Artritis psoriásica

Tremfya se utiliza para tratar una enfermedad llamada “artritis psoriásica”, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis en placas. Si padece artritis psoriásica, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos o en caso de intolerancia, le administrarán Tremfya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad. Tremfya se puede utilizar solo o con otro medicamento llamado metotrexato.

El uso de Tremfya en la artritis psoriásica le beneficiará reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, ralentizando el daño del cartílago y el hueso de las articulaciones y mejorando su capacidad para realizar las actividades diarias normales.

Colitis ulcerosa

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la colitis ulcerosa puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, incluidas las heces sanguinolentas, la necesidad de ir urgentemente al baño y el número de veces que va, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

Enfermedad de Crohn

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la enfermedad de Crohn puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, como la diarrea, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya

No use Tremfya

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar Tremfya.
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tremfya:

- si está recibiendo tratamiento para una infección;
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido;
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis;
- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (vea a continuación “Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas”);
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con Tremfya. Los niños deben estar al día con las vacunas apropiadas para su edad antes de comenzar a usar Tremfya.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Tremfya.

Siguiendo las indicaciones de su médico, antes de recibir Tremfya y cuando lo vaya a utilizar, puede necesitar hacerse análisis de sangre para comprobar si tiene elevados los niveles de las enzimas del hígado. Los aumentos de las enzimas del hígado pueden ser más frecuentes en los pacientes que reciben Tremfya cada 4 semanas que en los que reciben Tremfya cada 8 semanas (ver “Cómo usar Tremfya” en la sección 3).

Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas

Tremfya tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo Tremfya.

Los signos o síntomas de infección pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales; dolores musculares; tos; dificultad para respirar; escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual; sangre en las flemas (moco); pérdida de peso; diarrea o dolor de estómago; piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo que son diferentes de las lesiones de psoriasis.

Se han producido reacciones alérgicas graves con Tremfya. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, aturdimiento o mareos, o habones (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Deje de usar Tremfya y consulte a su médico o busque ayuda médica **inmediatamente** si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños menores de 6 años con psoriasis en placas o a niños menores de 18 años con artritis psoriásica, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, porque no ha sido estudiado en estos grupos de edad.

Otros medicamentos y Tremfya

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras use Tremfya.

Embarazo y lactancia

- No se debe usar Tremfya durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento con Tremfya y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de Tremfya. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe también a su médico si está dando de mamar o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si puede dar de mamar o usar Tremfya.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tremfya afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Tremfya contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tremfya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad hay que administrar de Tremfya y durante cuánto tiempo

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar Tremfya.

Psoriasis en placas

Adultos:

- La dosis es de 100 mg (el contenido de 1 jeringa precargada) administrada mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.
- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas.

Niños:

- Para los niños que pesen 40 kg o más, la dosis es de 100 mg (el contenido de 1 jeringa precargada) administrada mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.
- Para niños que pesen menos de 40 kg, se dispone de una pluma precargada de 45 mg/0,45 ml.
- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

- La dosis es de 100 mg (el contenido de 1 jeringa precargada) administrada en forma de inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.
- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas. En algunos pacientes, después de la primera dosis, Tremfya se puede administrar cada 4 semanas. Su médico decidirá con qué frecuencia puede recibir Tremfya.

Colitis ulcerosa

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn:

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Puede que usted junto con su médico decidan que puede inyectarse Tremfya usted mismo en cuyo caso, usted recibirá el entrenamiento apropiado sobre cómo inyectar Tremfya. Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre cómo ponerse una inyección usted mismo. Es importante que no intente inyectarse usted mismo hasta que no le hayan enseñado su médico o enfermero.

Los niños menores de 18 años no deben autoinyectarse Tremfya. Su médico puede decidir que su cuidador pueda administrar Tremfya tras recibir el entrenamiento apropiado sobre cómo inyectar Tremfya.

Para saber cómo debe utilizar Tremfya, lea atentamente el prospecto de «Instrucciones de uso» antes de usarlo, que se adjunta en el envase.

Si usa más Tremfya del que debe

Si ha recibido más Tremfya del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Si olvidó usar Tremfya

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de Tremfya, informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tremfya

No deje de utilizar Tremfya sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar Tremfya y hable con su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Posible reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) - los signos o síntomas pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos
- aturdimiento, tensión arterial baja (hipotensión) o mareo

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- niveles aumentados en sangre de enzimas del hígado
- erupción cutánea
- enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección
-

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- infecciones por herpes simple
- infección de la piel por hongos, por ejemplo entre los dedos de los pies (p. ej., pie de atleta)
- malestar estomacal (gastroenteritis)
- habones

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- reacción alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremfya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa y en el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.

No agitar.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes. Antes de usar el medicamento, saque el envase de la nevera y mantenga la jeringa precargada en su interior hasta que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos.

Este medicamento es para un único uso. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremfya

- El principio activo es guselkumab. Cada jeringa precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.

- Los otros componentes son histidina, monoclórhidrato de histidina monohidratado, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tremfya y contenido del envase

Tremfya es una solución inyectable (inyectable) transparente y de incolora a color amarillo claro. Se presenta en envases que contienen una jeringa precargada y en envases múltiples con 2 envases, cada uno conteniendo una jeringa precargada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

**Instrucciones de uso
Tremfya
100 mg jeringa precargada**



DISPOSITIVO DE UN SOLO USO

Importante

Si su médico decide que usted o un cuidador pueden poner las inyecciones de Tremfya en casa, debe aprender a preparar e inyectar correctamente Tremfya con la jeringa precargada antes de intentar la inyección. No intente inyectarse usted mismo hasta que su médico le haya enseñado la forma correcta de hacerlo.

Para los pacientes pediátricos, Tremfya debe ser administrado por un médico o enfermero o un cuidador al que su médico haya enseñado la forma correcta de administrar las inyecciones.

Lea estas instrucciones de uso antes de usar la jeringa precargada de Tremfya y cada vez que renueve la receta. Podría haber nueva información. Esta guía de instrucciones no sustituye a la necesidad de hablar con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Lea también atentamente el prospecto antes de empezar a inyectarse y consulte cualquier duda que tenga con su médico o enfermero.

La jeringa precargada de Tremfya se debe inyectar debajo de la piel y no en un músculo o una vena. Después de la inyección, la aguja retrocederá dentro del cuerpo de la jeringa bloqueándose en su lugar.



Información de conservación

Conservar en la nevera entre 2 °C y 8 °C. **No congelar.**

Conserve su jeringa precargada en la caja original para protegerla de la luz y de daños físicos.

Mantenga Tremfya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No agite la jeringa precargada en ningún momento.

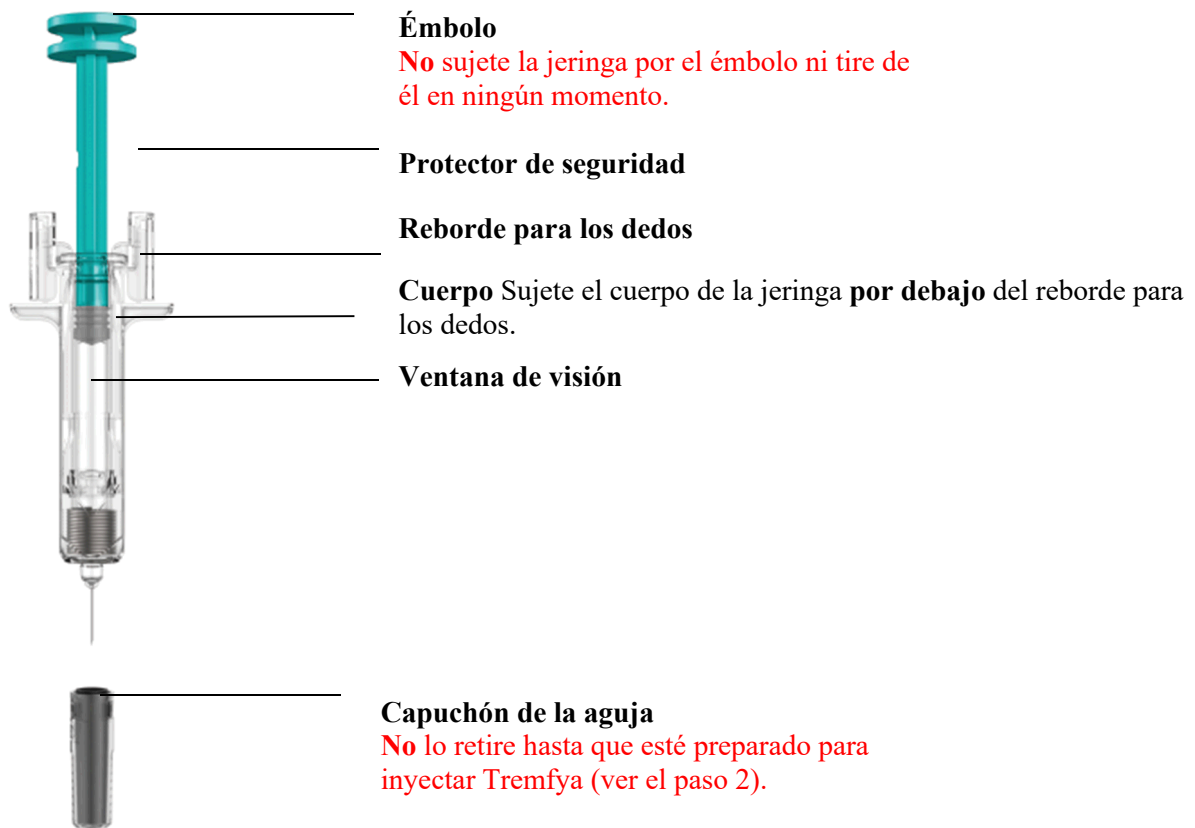


¿Necesita ayuda?

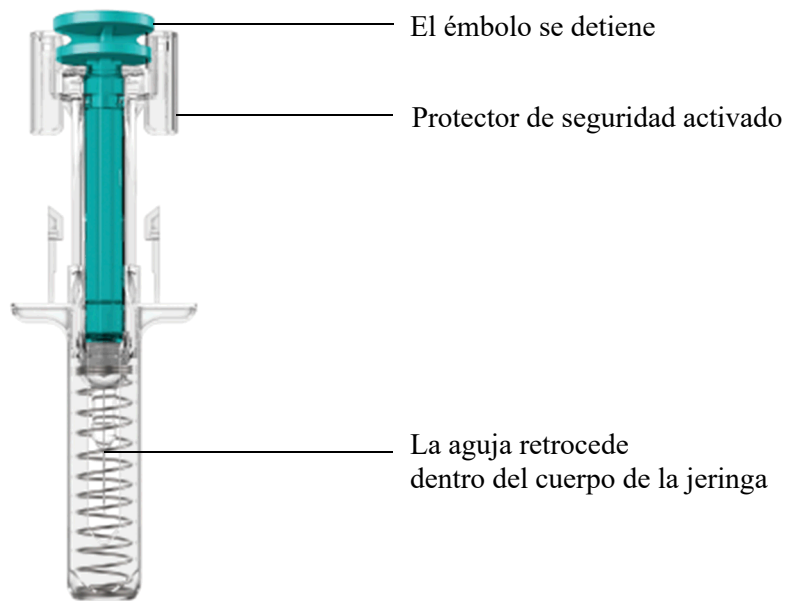
Consulte a su médico cualquier pregunta que pueda tener. Para recibir ayuda adicional o para compartir su experiencia, consulte la información de contacto de su representante local en el prospecto.

La jeringa precargada a simple vista

Antes de la inyección



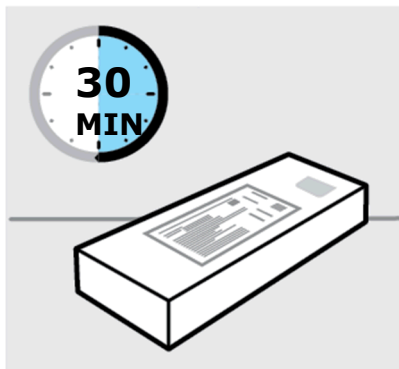
Después de la inyección



Usted necesitará este material:

- 1 Algodón impregnado de alcohol
- 1 Bola de algodón o gasa
- 1 Esparadrapo
- 1 Recipiente para objetos punzantes (ver el paso 3)

1. Prepare su inyección



Inspeccione el envase de cartón

Saque de la nevera el envase de cartón con la jeringa precargada.

Mantenga la jeringa precargada en el envase de cartón y póngala en una superficie plana a temperatura ambiente durante **al menos 30 minutos** antes de utilizarla.

No la caliente de ninguna otra forma.

Compruebe la fecha de caducidad (“CAD”) en la parte posterior del envase.

No use el medicamento después de la fecha de caducidad.

No inyecte el medicamento si las perforaciones del envase están rotas.

Hable con su médico o farmacéutico para que le recete otra vez el medicamento.



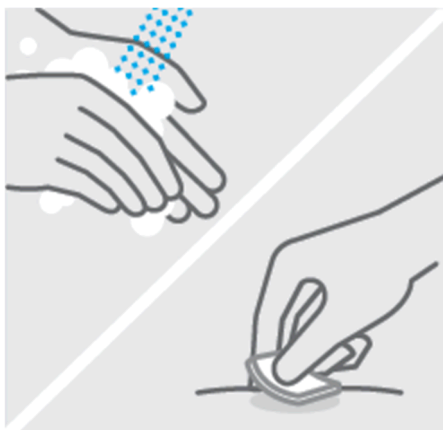
Elija el lugar de inyección

Elija entre las zonas siguientes para ponerse la inyección:

- **Parte delantera de los muslos** (recomendado)
- Parte inferior del abdomen
No use el área de 5 cm alrededor del ombligo.
- Parte posterior de la parte superior del brazo (si un cuidador le pone la inyección)

No inyecte en piel dolorida, con hematomas, roja, descamada o dura.

No inyecte en zonas con cicatrices o estrías.

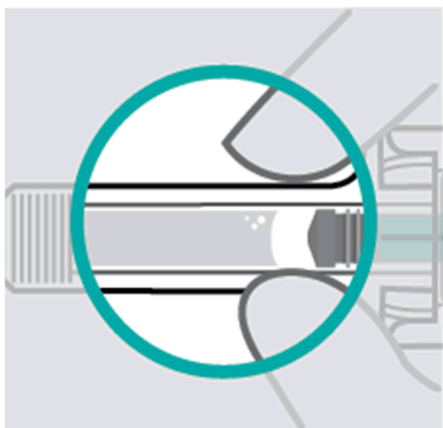


Limpie el lugar de inyección

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie la zona de inyección elegida con un algodón impregnado de alcohol y deje que se seque.

No toque, abanique o sople en el lugar de inyección después de haberlo limpiado.



Inspeccione el líquido

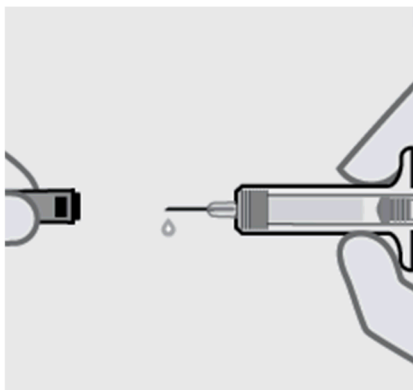
Saque la jeringa precargada del envase de cartón.

Compruebe el líquido en la ventana de visión. El líquido debe ser transparente o de color amarillo claro y puede contener partículas diminutas translúcidas o blancas. También pueden verse una o más burbujas de aire.

Esto es normal.

No inyecte si el líquido está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico para que le recete otra vez el medicamento.

2. Inyecte Tremfya utilizando la jeringa precargada



Retire el capuchón de la aguja

Sujete la jeringa por el cuerpo y retire el capuchón de la aguja.

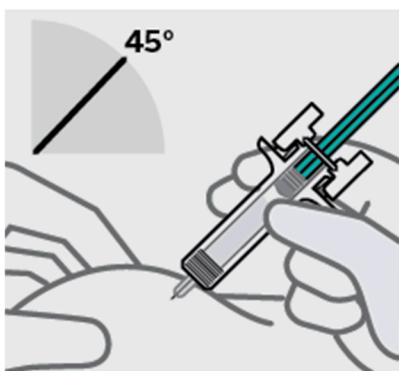
Es normal ver una gota de líquido.

Inyecte en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón de la aguja.

No vuelva a poner el capuchón porque se podría dañar la aguja.

No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.

No use la jeringa precargada de Tremfya si se cae. Consulte a su médico o farmacéutico para que le recete otra vez el medicamento.



Coloque los dedos e introduzca la aguja

Ponga los dedos pulgar, índice y medio **directamente debajo del reborde para los dedos**, tal como se indica.

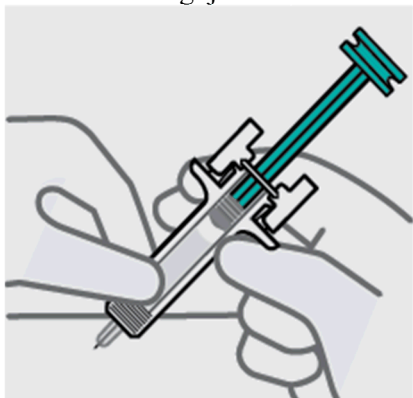
No toque el émbolo ni la zona por encima del reborde para los dedos porque esto podría activar el dispositivo de seguridad de la aguja.

Utilice la otra mano para pellizcar la piel en el lugar de inyección.

Coloque la jeringa en un ángulo de 45° con respecto a la piel.

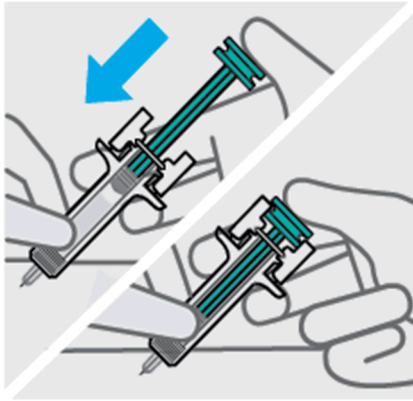
Es importante que pellizque una cantidad de piel suficiente para **inyectar bajo la piel** y no en el músculo.

Introduzca la aguja con un movimiento rápido como si lanzase un dardo.

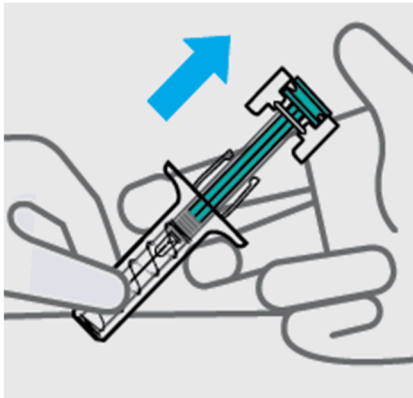


Suelte el pellizco y vuelva a colocar la mano

Use su mano libre para agarrar el cuerpo de la jeringa.

**Apriete el émbolo**

Coloque el pulgar de la mano contraria sobre el émbolo y apriételo **hasta que se detenga**.

**Libere la presión del émbolo**

El protector de seguridad cubrirá la aguja y la dejará en su lugar, retirándola de la piel.

3. Después de la inyección

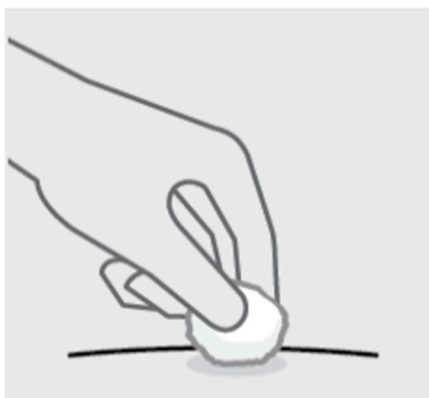


Tire la aguja precargada utilizada

Ponga la jeringa utilizada en un recipiente para objetos punzantes después de usarla.

No tire (deseche) su jeringa precargada con la basura doméstica.

Cuando el recipiente esté lleno, elimine el material según las instrucciones de su médico o enfermero.



Compruebe el lugar de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Mantenga la presión sobre la piel con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.

No frote el lugar de inyección.

Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.

¡Su inyección ha finalizado!

Prospecto: Información para el usuario

Tremfya 100 mg OnePress solución inyectable en pluma precargada guselkumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya
3. Cómo usar Tremfya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremfya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza

Tremfya contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Psoriasis en placas

Tremfya se usa para tratar a adultos con “psoriasis en placas” de moderada a grave, un trastorno inflamatorio que afecta a la piel y las uñas.

Tremfya puede mejorar los trastornos de la piel y la apariencia de las uñas y reduce los síntomas, tales como descamación, desprendimiento, exfoliación, picor, dolor y escozor.

Artritis psoriásica

Tremfya se utiliza para tratar una enfermedad llamada “artritis psoriásica”, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis en placas. Si padece artritis psoriásica, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos o en caso de intolerancia, le administrarán Tremfya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad. Tremfya se puede utilizar solo o con otro medicamento llamado metotrexato.

El uso de Tremfya en la artritis psoriásica le beneficiará reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, ralentizando el daño del cartílago y el hueso de las articulaciones y mejorando su capacidad para realizar las actividades diarias normales.

Colitis ulcerosa

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos.

Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la colitis ulcerosa puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, incluidas las heces sanguinolentas, la necesidad de ir urgentemente al baño y el número de veces que va, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

Enfermedad de Crohn

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la enfermedad de Crohn puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, como la diarrea, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya

No use Tremfya

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar Tremfya.
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tremfya:

- si está recibiendo tratamiento para una infección;
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido;
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis;
- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (vea a continuación “Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas”);
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con Tremfya.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Tremfya.

Siguiendo las indicaciones de su médico, antes de recibir Tremfya y cuando lo vaya a utilizar, puede necesitar hacerse análisis de sangre para comprobar si tiene elevados los niveles de las enzimas del hígado. Los aumentos de las enzimas del hígado pueden ser más frecuentes en los pacientes que reciben Tremfya cada 4 semanas que en los que reciben Tremfya cada 8 semanas (ver “Cómo usar Tremfya” en la sección 3).

Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas

Tremfya tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo Tremfya.

Los signos o síntomas de infección pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales; dolores musculares; tos; dificultad para respirar; escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual; sangre en las flemas (moco); pérdida de peso; diarrea o dolor de estómago; piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo que son diferentes de las lesiones de psoriasis.

Se han producido reacciones alérgicas graves con Tremfya. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, aturdimiento o mareos, o habones (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Deje de usar Tremfya y consulte a su médico o busque ayuda médica **inmediatamente** si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños ni adolescentes de menos de 18 años de edad porque el medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tremfya

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras use Tremfya.

Embarazo y lactancia

- No se debe usar Tremfya durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento con Tremfya y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de Tremfya. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe también a su médico si está dando de mamar o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si puede dar de mamar o usar Tremfya.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tremfya afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Tremfya contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tremfya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad hay que administrar de Tremfya y durante cuánto tiempo

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar Tremfya.

Psoriasis en placas

- La dosis es de 100 mg (el contenido de 1 pluma precargada) administrada mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.
- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

- La dosis es de 100 mg (el contenido de 1 pluma precargada) administrada en forma de inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.

- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas. En algunos pacientes, después de la primera dosis, Tremfya se puede administrar cada 4 semanas. Su médico decidirá con qué frecuencia puede recibir Tremfya.

Colitis ulcerosa

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn:

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Puede que usted junto con su médico decidan que puede inyectarse Tremfya usted mismo en cuyo caso, usted recibirá el entrenamiento apropiado sobre cómo inyectar Tremfya. Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre cómo ponerse una inyección usted mismo. Es importante que no intente inyectarse usted mismo hasta que no le hayan enseñado su médico o enfermero.

Para saber cómo debe utilizar Tremfya, lea atentamente el prospecto de «Instrucciones de uso» antes de usarlo, que se adjunta en el envase.

Si usa más Tremfya del que debe

Si ha recibido más Tremfya del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Si olvidó usar Tremfya

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de Tremfya, informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tremfya

No deje de utilizar Tremfya sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar Tremfya y hable con su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Posible reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) - los signos o síntomas pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos
- aturdimiento, tensión arterial baja (hipotensión) o mareo

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- niveles aumentados en sangre de enzimas del hígado
- erupción cutánea
- enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- infecciones por herpes simple
- infección de la piel por hongos, por ejemplo entre los dedos de los pies (p. ej., pie de atleta)
- malestar estomacal (gastroenteritis)
- habones

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- reacción alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.**

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremfya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma precargada y en el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.

No agitar.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes. Antes de usar el medicamento, saque el envase de la nevera y mantenga la pluma precargada en su interior hasta que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos.

Este medicamento es para un único uso. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremfya

- El principio activo es guselkumab. Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.
- Los otros componentes son histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tremfya y contenido del envase

Tremfya es una solución inyectable (inyectable) transparente y de incolora a color amarillo claro. Se presenta en envases que contienen una pluma precargada y en envases múltiples con 2 envases, cada uno conteniendo una pluma precargada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

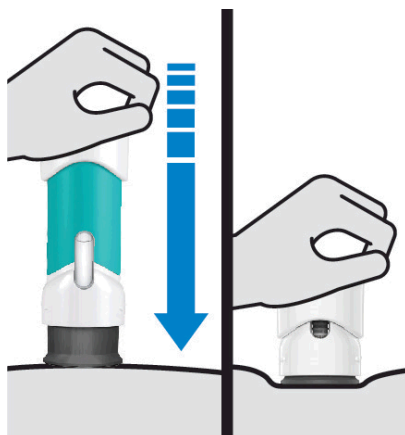
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

**Instrucciones de uso
Tremfya
100 mg OnePress pluma precargada**



DISPOSITIVO DE UN SOLO USO

Importante

Si su médico decide que usted o un cuidador pueden poner las inyecciones de Tremfya en casa, debe aprender a preparar e inyectar correctamente Tremfya con la pluma precargada antes de intentar la inyección.

Lea estas instrucciones de uso antes de usar la pluma precargada de Tremfya y cada vez que renueve la receta de la pluma precargada. Podría haber nueva información. Esta guía de instrucciones no sustituye a la necesidad de hablar con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

Lea también atentamente el prospecto antes de empezar a inyectarse y consulte cualquier duda que tenga con su médico o enfermero.

Durante la inyección, presione el pomo hasta ocultar por completo la parte verde de la pluma para inyectar la dosis completa.

NO LEVANTE LA PLUMA PRECARGADA durante la inyección. Si lo hace, la pluma precargada se bloqueará y no recibirá la dosis completa.



Información de conservación

Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

No agite la pluma precargada en ningún momento.

Conserve su jeringa precargada en la caja original para protegerla de la luz y de daños físicos.

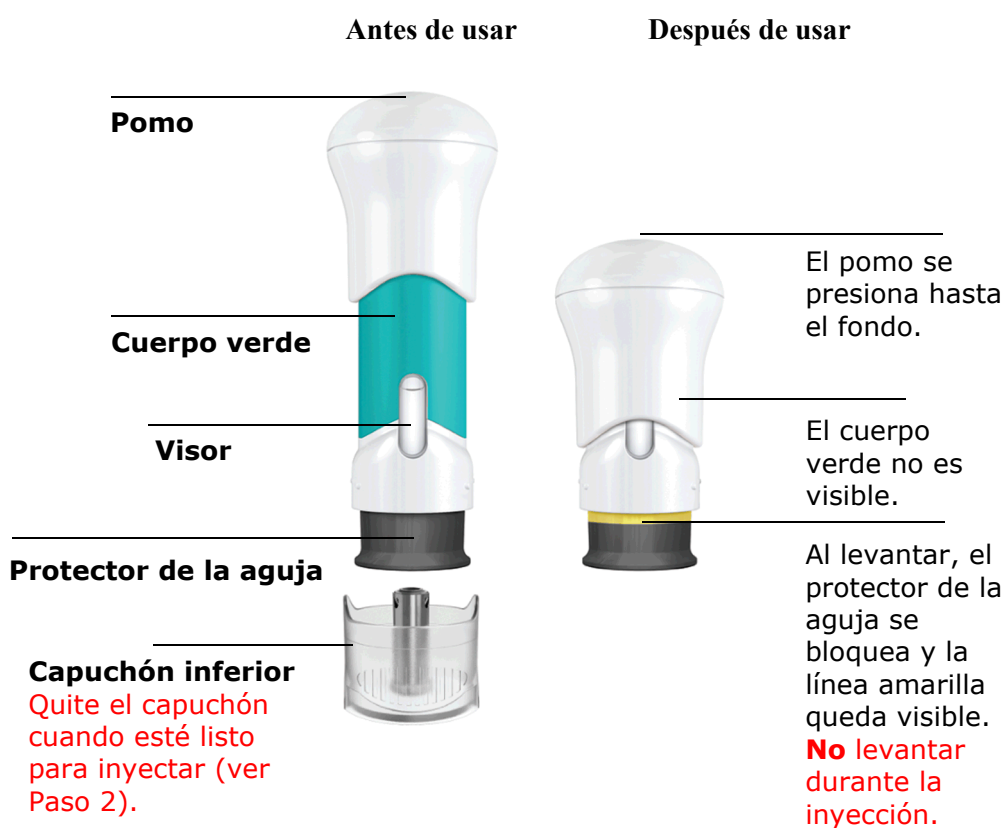
Mantenga Tremfya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



¿Necesita ayuda?

Consulte a su médico cualquier pregunta que pueda tener. Para recibir ayuda adicional o compartir su experiencia, consulte la información de contacto de su representante local en el prospecto.

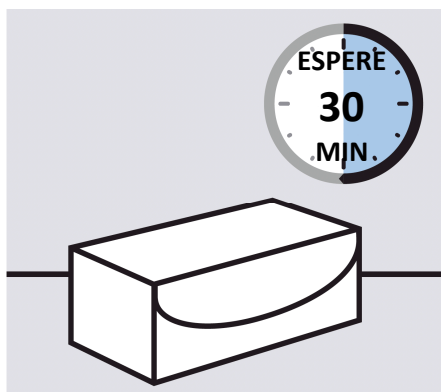
La pluma precargada a simple vista



Usted necesitará este material:

- 1 Algodón **impregnado de** alcohol
- 1 Bola de algodón o gasa
- 1 Esparadrapo
- 1 Recipiente para objetos punzantes (ver el paso 3)

1. Prepare su inyección

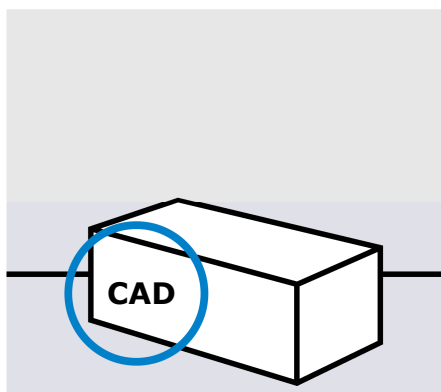


Inspeccione el envase de cartón y deje que Tremfya alcance la temperatura ambiente

Saque de la nevera el envase de cartón con la pluma precargada.

Mantenga la pluma precargada en el envase de cartón y póngala en una superficie plana a temperatura ambiente durante **aproximadamente 30 minutos** antes de utilizarla.

No la caliente de ninguna otra forma.



Compruebe la fecha de caducidad (“CAD”) en el envase de cartón.

No use el medicamento después de la fecha de caducidad.

No inyecte el medicamento si el precinto del envase está roto.

Hable con su médico o farmacéutico para que le recete otra vez la pluma precargada.

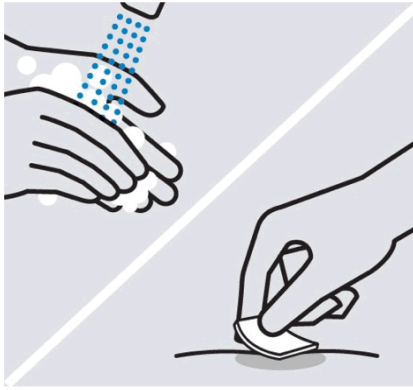


Elija el lugar de inyección

Elija entre las zonas siguientes para ponerse la inyección:

- **Parte delantera de los muslos** (recomendado)
- Parte inferior del abdomen
No use el área de 5 cm alrededor del ombligo.
- Parte posterior de la parte superior del brazo (si un cuidador le pone la inyección)

No inyecte en piel dolorida, con hematomas, roja, descamada, dura o en zonas con cicatrices o estrías.



Lávese las manos

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie el lugar de inyección

Limpie la zona de inyección elegida con un algodón impregnado de alcohol y deje que se seque.

No toque, abanique o sople en el lugar de inyección después de haberlo limpiado.



Inspeccione el líquido en la ventana

Saque la pluma precargada del envase de cartón.

Compruebe el líquido en la ventana de visión. El líquido debe ser transparente o de color amarillo claro y puede contener partículas diminutas translúcidas o blancas. También pueden verse una o más burbujas de aire.

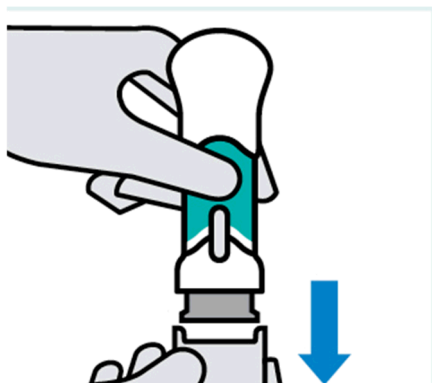
Esto es normal.

No inyecte si el líquido:

- está turbio o
- presenta un cambio de color, o
- contiene partículas grandes.

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico para hacerse con una nueva pluma precargada.

2. Inyecte Tremfya utilizando la pluma precargada



Retire el capuchón inferior cuándo esté listo para inyectar

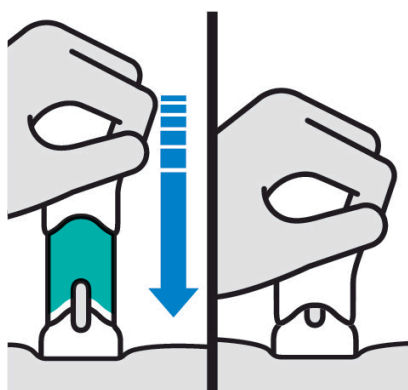
Mantenga las manos lejos del protector de la aguja después de quitar el capuchón. Es normal ver algunas gotas de líquido.

Inyecte en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón de la aguja.

No vuelva a poner el capuchón. Esto podría dañar la aguja.

No use la pluma precargada si se cae después de quitar el capuchón.

Hable con su médico o farmacéutico para hacerse con una nueva pluma precargada.



Colóquela directamente sobre la piel

Presione el pomo hasta el fondo, hasta que no se vea el cuerpo verde

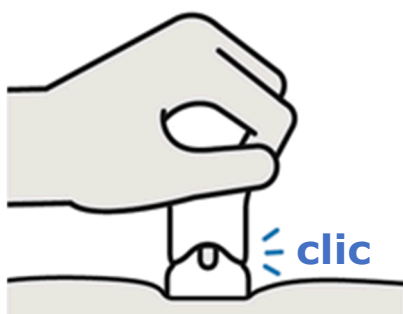
¡NO LEVANTE LA PLUMA PRECARGADA DURANTE LA INYECCIÓN!

Si lo hace, el protector de la aguja se bloqueará, mostrando una línea amarilla, y no recibirá la dosis completa.

Es posible que oiga un clic cuando comience la inyección. Siga presionando.

Si nota resistencia, siga presionando. Esto es normal.

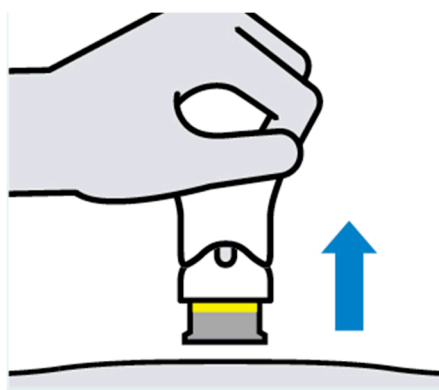
El medicamento se inyecta a medida que presiona. Hágalo a un ritmo que le resulte cómodo.



Confirme que la inyección se ha completado

La inyección se ha completado cuando:

- **El cuerpo verde no es visible**
- No puede presionar más el pomo
- Es posible que oiga un clic



Levante la pluma

La línea amarilla indica que se ha bloqueado el protector de la aguja.

3. Después de la inyección

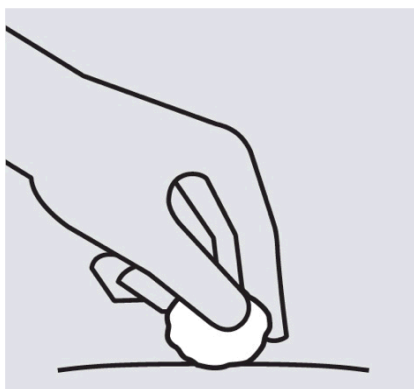


Tire la pluma precargada utilizada

Ponga la pluma precargada utilizada en un recipiente para objetos cortopunzantes después de usarla. Cuando el recipiente esté lleno, elimine el material según las instrucciones de su médico o enfermero.

No tire (deseche) sus plumas precargadas con la basura doméstica.

No recicle el recipiente para objetos punzantes usado.



Compruebe el lugar de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Mantenga la presión sobre la piel con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.

No frote el lugar de inyección.

Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.

¡Su inyección ha finalizado!

Prospecto: Información para el usuario

Tremfya 100 mg PushPen solución inyectable en pluma precargada guselkumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya
3. Cómo usar Tremfya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremfya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza

Tremfya contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con psoriasis, artritis psoriásica, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Psoriasis en placas

Tremfya se usa para tratar a adultos con “psoriasis en placas” de moderada a grave, un trastorno inflamatorio que afecta a la piel y las uñas.

Tremfya puede mejorar los trastornos de la piel y la apariencia de las uñas y reduce los síntomas, tales como descamación, desprendimiento, exfoliación, picor, dolor y escozor.

Artritis psoriásica

Tremfya se utiliza para tratar una enfermedad llamada “artritis psoriásica”, una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, a menudo acompañada de psoriasis en placas. Si padece artritis psoriásica, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien a estos medicamentos o en caso de intolerancia, le administrarán Tremfya para reducir los signos y síntomas de su enfermedad. Tremfya se puede utilizar solo o con otro medicamento llamado metotrexato.

El uso de Tremfya en la artritis psoriásica le beneficiará reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, ralentizando el daño del cartílago y el hueso de las articulaciones y mejorando su capacidad para realizar las actividades diarias normales.

Colitis ulcerosa

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos.

Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la colitis ulcerosa puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, incluidas las heces sanguinolentas, la necesidad de ir urgentemente al baño y el número de veces que va, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

Enfermedad de Crohn

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la enfermedad de Crohn puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, como la diarrea, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya

No use Tremfya

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar Tremfya.
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tremfya:

- si está recibiendo tratamiento para una infección;
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido;
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis;
- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (vea a continuación “Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas”);
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con Tremfya.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Tremfya.

Siguiendo las indicaciones de su médico, antes de recibir Tremfya y cuando lo vaya a utilizar, puede necesitar hacerse análisis de sangre para comprobar si tiene elevados los niveles de las enzimas del hígado. Los aumentos de las enzimas del hígado pueden ser más frecuentes en los pacientes que reciben Tremfya cada 4 semanas que en los que reciben Tremfya cada 8 semanas (ver “Cómo usar Tremfya” en la sección 3).

Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas

Tremfya tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo Tremfya.

Los signos o síntomas de infección pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales; dolores musculares; tos; dificultad para respirar; escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual; sangre en las flemas (moco); pérdida de peso; diarrea o dolor de estómago; piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo que son diferentes de las lesiones de psoriasis.

Se han producido reacciones alérgicas graves con Tremfya. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, aturdimiento o mareos, o habones (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Deje de usar Tremfya y consulte a su médico o busque ayuda médica **inmediatamente** si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños ni adolescentes de menos de 18 años de edad porque el medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tremfya

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras use Tremfya.

Embarazo y lactancia

- No se debe usar Tremfya durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento con Tremfya y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de Tremfya. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe también a su médico si está dando de mamar o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si puede dar de mamar o usar Tremfya.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tremfya afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Tremfya contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 0,5 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tremfya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad hay que administrar de Tremfya y durante cuánto tiempo

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar Tremfya.

Psoriasis en placas

- La dosis es de 100 mg (el contenido de 1 pluma precargada) administrada mediante una inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.
- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

- La dosis es de 100 mg (el contenido de 1 pluma precargada) administrada en forma de inyección bajo la piel (inyección subcutánea). Su médico o enfermero probablemente le pondrán esta inyección.

- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas. En algunos pacientes, después de la primera dosis, Tremfya se puede administrar cada 4 semanas. Su médico decidirá con qué frecuencia puede recibir Tremfya.

Colitis ulcerosa

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn:

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Puede que usted junto con su médico decidan que puede inyectarse Tremfya usted mismo en cuyo caso, usted recibirá la formación apropiada sobre cómo inyectar Tremfya. Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre cómo ponerse una inyección usted mismo. Es importante que no intente inyectarse usted mismo hasta que no le hayan enseñado su médico o enfermero.

Para saber cómo debe utilizar Tremfya, lea atentamente el prospecto de «Instrucciones de uso» antes de usarlo, que se adjunta en el envase.

Si usa más Tremfya del que debe

Si ha recibido más Tremfya del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Si olvidó usar Tremfya

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de Tremfya, informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tremfya

No deje de utilizar Tremfya sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar Tremfya y hable con su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Posible reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) - los signos o síntomas pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos
- aturdimiento, tensión arterial baja (hipotensión) o mareo

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- niveles aumentados en sangre de enzimas del hígado
- erupción cutánea
- enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- infecciones por herpes simple
- infección de la piel por hongos, por ejemplo entre los dedos de los pies (p. ej., pie de atleta)
- malestar estomacal (gastroenteritis)
- habones

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- reacción alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.**

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremfya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma precargada y en el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.

No agitar.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes. Antes de usar el medicamento, saque el envase de la nevera y mantenga la pluma precargada en su interior hasta que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos.

Este medicamento es para un único uso. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremfya

- El principio activo es guselkumab. Cada pluma precargada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.
- Los otros componentes son histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tremfya y contenido del envase

Tremfya es una solución inyectable (inyectable) transparente y de incolora a color amarillo claro. Se presenta en envases que contienen una pluma precargada y en envases múltiples con 2 envases, cada uno conteniendo una pluma precargada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

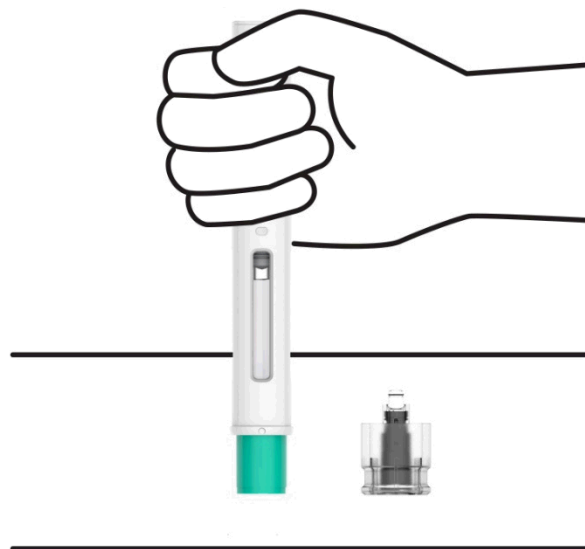
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Instrucciones de uso
Tremfya
100 mg PushPen pluma precargada



DISPOSITIVO DE UN SOLO USO

Importante

Tremfya se presenta en una pluma precargada de un solo uso que contiene una dosis de 100 mg. Si su médico decide que usted o un cuidador pueden poner las inyecciones de Tremfya en casa, debe aprender a preparar e inyectar correctamente Tremfya con la pluma precargada antes de intentar la inyección.

Lea estas instrucciones de uso antes de usar la pluma precargada de Tremfya y cada vez que renueve la receta de la pluma precargada. Podría haber nueva información. Esta guía de instrucciones no sustituye a la necesidad de hablar con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Lea también atentamente el prospecto antes de empezar a inyectarse y consulte cualquier duda que tenga con su médico o enfermero.

Cada pluma precargada de Tremfya sólo puede utilizarse una vez. Tire la pluma precargada usada (consulte el paso 4) después de una dosis, aunque aún quede medicamento en su interior. No reutilice su pluma precargada de Tremfya.



Información de conservación

Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

No agite la pluma precargada.

Conserve su pluma precargada en la caja original para protegerla de la luz y de daños físicos.

Mantenga Tremfya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



¿Necesita ayuda?

Consulte a su médico cualquier pregunta que pueda tener. Para recibir ayuda adicional o compartir su experiencia, consulte la información de contacto de su representante local en el prospecto.

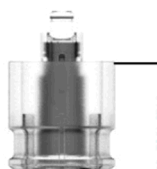
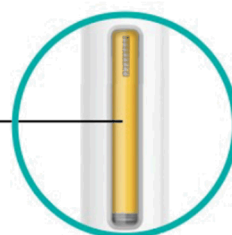
La pluma precargada a simple vista

Antes de usar



Después de usar

El vástago del émbolo amarillo llena la ventana de visualización



Capuchón
No lo retire hasta que esté preparado para inyectar (ver el paso 3)

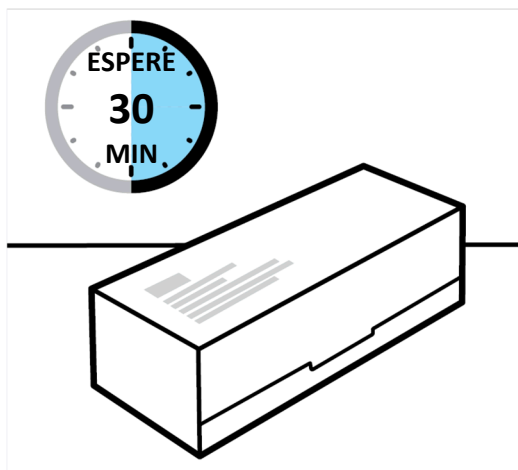
Usted necesitará:

- 1 pluma precargada

No se suministra en la caja:

- Algodones impregnados de alcohol
- Bolas de algodón o gasas
- Esparadrapos
- Recipiente para objetos punzantes (ver el paso 4)

1. Preparativos



Deje que Tremfya alcance la temperatura ambiente

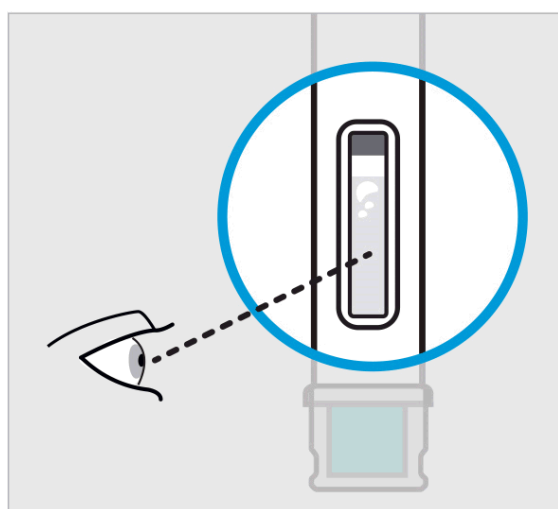
Saque de la nevera el envase de cartón y póngalos en una superficie plana a temperatura ambiente durante aproximadamente **30 minutos** antes del uso.

No caliente la pluma precargada de ninguna otra forma.

Compruebe la fecha de caducidad (“CAD”) en el envase de cartón.

No utilice la pluma precargada después de la fecha de caducidad o si el precinto del envase está roto. Hable con su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.

2. Prepare su inyección



Inspeccione el líquido para comprobar que es entre transparente y ligeramente amarillo

Saque la pluma precargada del envase de cartón.

Compruebe el líquido en la ventana de visión. El líquido debe ser transparente o de color amarillo claro y puede contener partículas diminutas translúcidas o blancas. También pueden verse burbujas de aire.

Esto es normal.

No inyecte si el líquido:

- está turbio o
- presenta un cambio de color o
- contiene partículas grandes

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.

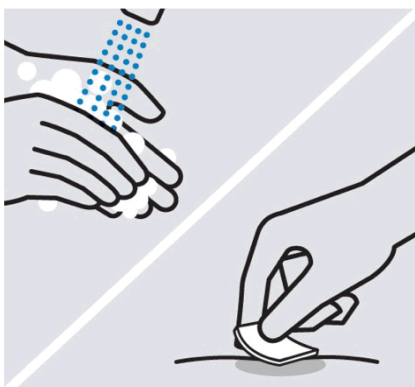


Elija el lugar de inyección

Elija entre las zonas siguientes para ponerse la inyección:

- Parte delantera de los muslos
- Zona inferior del vientre (parte inferior del abdomen)
No use el área de 5 cm alrededor del ombligo.
- Parte posterior de la parte superior del brazo (si un cuidador le pone la inyección)

No inyecte en piel dolorida, con hematomas, roja, descamada, gruesa o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.



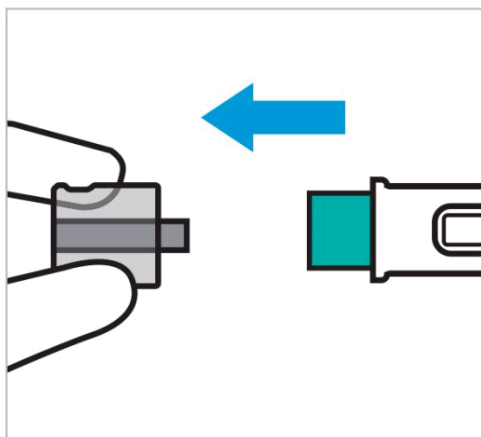
Lávese las manos y limpie el lugar de inyección

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie la zona de inyección elegida con un algodón impregnado de alcohol y deje que se seque.

No toque, abanique o sople en el lugar de inyección después de haberlo limpiado.

3. Inyecte Tremfya utilizando la pluma precargada



Retire el capuchón cuando esté listo para inyectarse

¡No toque el protector verde de la aguja!
Esto puede iniciar la inyección y no recibirá la dosis.

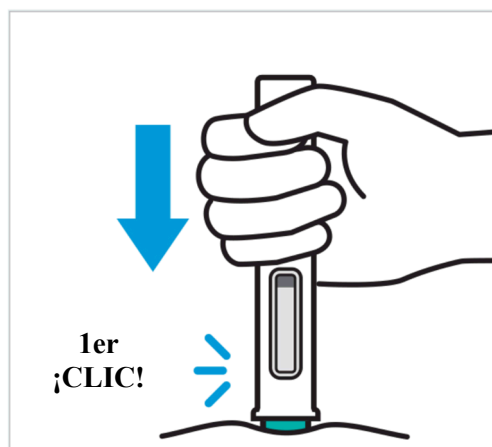
Tire del capuchón hacia fuera. Es normal ver algunas gotas de líquido.

Inyecte Tremfya en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón.

No vuelva a poner el capuchón porque se podría dañar la aguja.

No utilice la pluma precargada si se cae después de retirar el capuchón.

Consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.



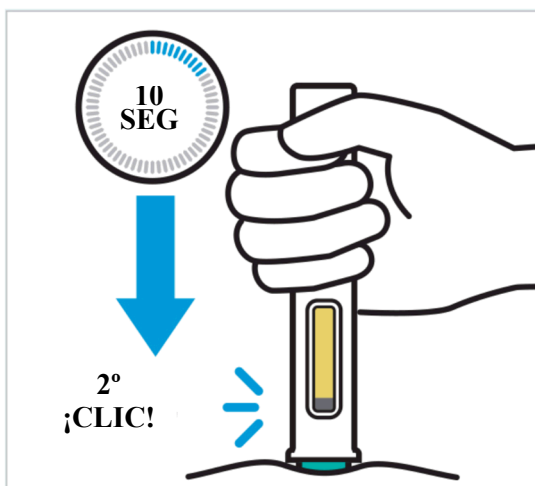
Coloque la pluma precargada directamente en el punto de inyección y luego presione y mantenga la presión de la pluma precargada

¡No levante la pluma precargada durante la inyección!
Si lo hace, el protector verde de la aguja se bloqueará y no se administrará la dosis completa.

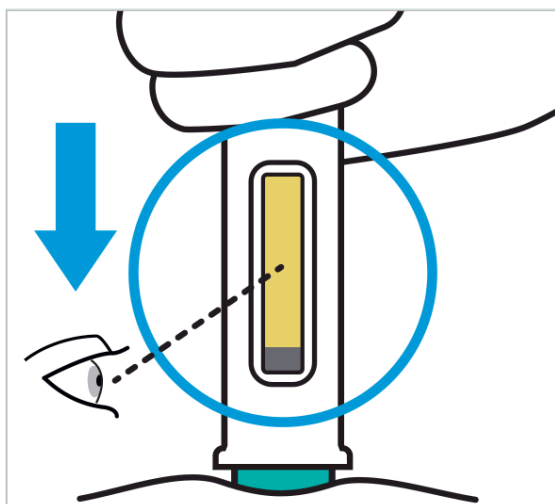
Coloque la pluma precargada directamente en el punto de inyección con el protector verde de la aguja contra la piel y la ventana de visualización mirando hacia usted.

Presione la pluma precargada y manténgala presionada contra la piel.

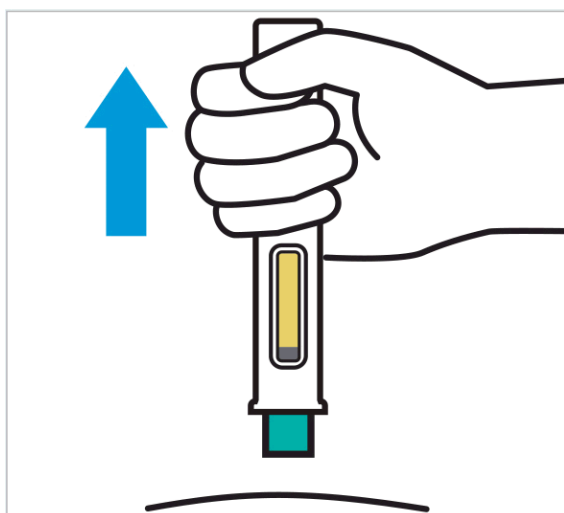
Oirá el primer clic.



Siga sujetando firmemente la pluma precargada contra la piel durante unos 10 segundos hasta oír un segundo clic
Ya casi ha terminado.

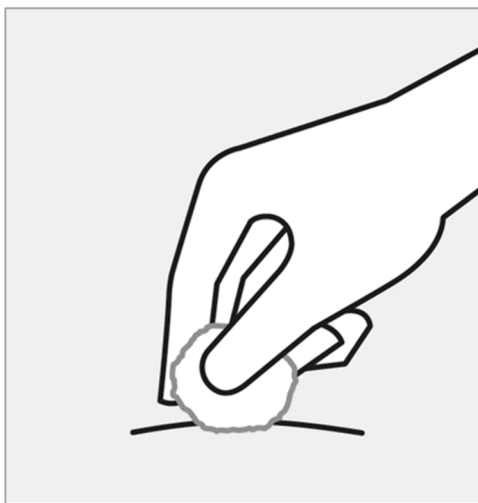


Siga sujetando firmemente contra la piel y confirme que la inyección se ha completado
La inyección estará completa cuando el vástago del émbolo amarillo deje de moverse y llene la ventana de visualización.



Levántelo recto

4. Después de la inyección



Compruebe el lugar de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Mantenga suavemente la presión sobre el lugar de la inyección con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.

No frote el lugar de inyección. Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.

¡Su inyección ha finalizado!



Tire la pluma precargada utilizada y el capuchón

Ponga la pluma precargada utilizada y el capuchón en un recipiente para objetos punzantes después de usarla.

Cuando el recipiente esté lleno, elimine el material según las instrucciones de su médico o enfermero.

No tire (deseche) su pluma precargada en la basura doméstica.

No recicle el recipiente para objetos punzantes usado.

Prospecto: información para el usuario
Tremfya 200 mg solución inyectable en jeringa precargada
guselkumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya
3. Cómo usar Tremfya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremfya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza

Tremfya contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la colitis ulcerosa puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, incluidas las heces sanguinolentas, la necesidad de ir urgentemente al baño y el número de veces que va, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

Enfermedad de Crohn

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la enfermedad de Crohn puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, como la diarrea, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya

No use Tremfya

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar Tremfya.
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tremfya:

- si está recibiendo tratamiento para una infección;
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido;
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis;
- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (vea a continuación “Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas”);
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con Tremfya.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Tremfya.

Siguiendo las indicaciones de su médico, antes de recibir Tremfya y cuando lo vaya a utilizar, puede necesitar hacerse análisis de sangre para comprobar si tiene elevados los niveles de las enzimas del hígado. Los aumentos de las enzimas del hígado pueden ser más frecuentes en los pacientes que reciben Tremfya cada 4 semanas que en los que reciben Tremfya cada 8 semanas (ver “Cómo usar Tremfya” en la sección 3).

Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas

Tremfya tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo Tremfya.

Los signos o síntomas de infección pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales; dolores musculares; tos; dificultad para respirar; escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual; sangre en las flemas (moco); pérdida de peso; diarrea o dolor de estómago; piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo.

Se han producido reacciones alérgicas graves con Tremfya. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, aturdimiento o mareos, o habones (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Deje de usar Tremfya y consulte a su médico o busque ayuda médica **inmediatamente** si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños ni adolescentes de menos de 18 años de edad porque el medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tremfya

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras use Tremfya.

Embarazo y lactancia

- No se debe usar Tremfya durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento con Tremfya y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de Tremfya. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe también a su médico si está dando de mamar o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si puede dar de mamar o usar Tremfya.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tremfya afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Tremfya contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada jeringa precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tremfya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad hay que administrar de Tremfya y durante cuánto tiempo

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar Tremfya.

Colitis ulcerosa

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn:

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis,

recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Puede que usted junto con su médico decidan que puede inyectarse Tremfya usted mismo en cuyo caso, usted recibirá el entrenamiento apropiado sobre cómo inyectar Tremfya. Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre cómo ponerse una inyección usted mismo. Es importante que no intente inyectarse usted mismo hasta que no le hayan enseñado su médico o enfermero.

Para saber cómo debe utilizar Tremfya, lea atentamente el prospecto de «Instrucciones de uso» antes de usarlo, que se adjunta en el envase.

Si usa más Tremfya del que debe

Si ha recibido más Tremfya del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Si olvidó usar Tremfya

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de Tremfya, informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tremfya

No deje de utilizar Tremfya sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar Tremfya y hable con su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Posible reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) - los signos o síntomas pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos
- aturdimiento, tensión arterial baja (hipotensión) o mareo

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- niveles aumentados en sangre de enzimas del hígado
- erupción cutánea
- enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- infecciones por herpes simple
- infección de la piel por hongos, por ejemplo entre los dedos de los pies (p. ej., pie de atleta)
- malestar estomacal (gastroenteritis)
- habones

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- reacción alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremfya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la jeringa y en el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.

No agitar.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes. Antes de usar el medicamento, saque el envase de la nevera y mantenga la jeringa precargada en su interior hasta que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos.

Este medicamento es para un único uso. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremfya

- El principio activo es guselkumab. Cada jeringa precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.
- Los otros componentes son histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tremfya y contenido del envase

Tremfya es una solución inyectable (inyectable) transparente y de incolora a color amarillo claro. Se presenta en envases que contienen una jeringa precargada y en envases múltiples con 2 envases, cada uno conteniendo una jeringa precargada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

**Instrucciones de uso
Tremfya
200 mg jeringa precargada**



**DISPOSITIVO DE UN SOLO
USO**

Importante

Tremfya se presenta en una jeringa precargada de un solo uso que contiene una dosis de 200 mg.

Su médico le dirá si tiene que utilizar 1 o 2 jeringas precargadas.

Si su médico decide que usted o un cuidador pueden poner las inyecciones de Tremfya en casa, debe aprender a preparar e inyectar correctamente Tremfya con la jeringa precargada.

Lea estas instrucciones de uso antes de usar la jeringa precargada de Tremfya y cada vez que renueve la receta. Podría haber nueva información. Esta guía de instrucciones no sustituye a la necesidad de hablar con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Lea también atentamente el prospecto antes de empezar a inyectarse y consulte cualquier duda que tenga con su médico o enfermero.

Cada jeringa precargada de Tremfya sólo puede utilizarse una vez. Tire la jeringa precargada usada (consulte el paso 4) después de una dosis, aunque aún quede medicamento en su interior. No reutilice su jeringa precargada de Tremfya.

La jeringa precargada de Tremfya se debe inyectar debajo de la piel y no en un músculo o una vena. Después de la inyección, la aguja retrocederá dentro del cuerpo de la jeringa bloqueándose en su lugar.



Información de conservación

Conservar en la nevera entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

No agite la jeringa precargada.

Conserve su jeringa precargada en la caja original para protegerla de la luz y de daños físicos.

Mantenga Tremfya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

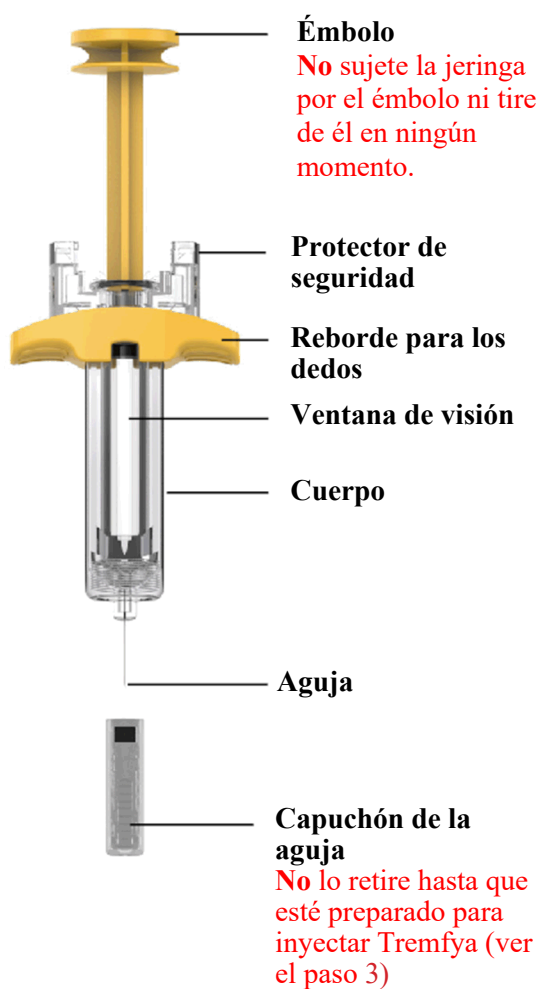


¿Necesita ayuda?

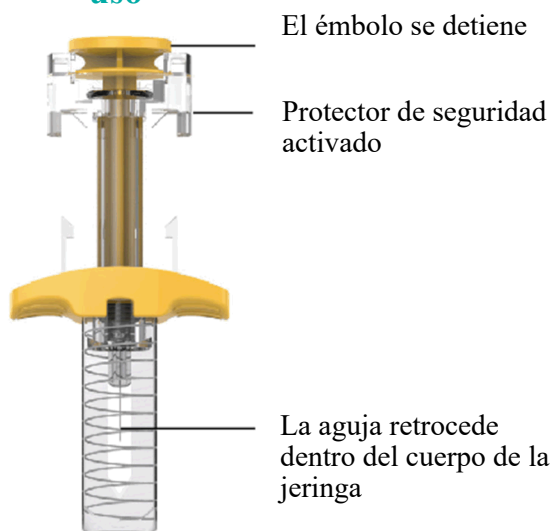
Consulte a su médico cualquier pregunta que pueda tener. Para recibir ayuda adicional o compartir su experiencia, consulte la información de contacto de su representante local en el prospecto.

La jeringa precargada a simple vista

Antes de su uso



Después de su uso



Usted necesitará:

- 1 o 2 jeringas precargadas, en función de la dosis prescrita por su médico

No se suministra en la caja:

- Algodón impregnado de alcohol
- Bolas de algodón o gasas
- Esparadrapo
- Recipiente para objetos punzantes (ver el paso 4)

1. Preparativos



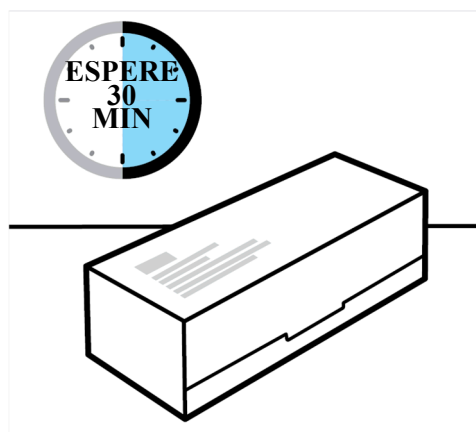
Consulte su dosis para saber si tendrá que usar 1 o 2 jeringas precargadas e inspeccione los envases de cartón.

Saque de la nevera el envase o envases de cartón con la jeringa precargada.

Compruebe la fecha de caducidad (“CAD”).

No use la jeringa precargada después de la fecha de caducidad o si el precinto del envase de cartón está roto.

Hable con su médico o farmacéutico para que le recete una nueva jeringa precargada.

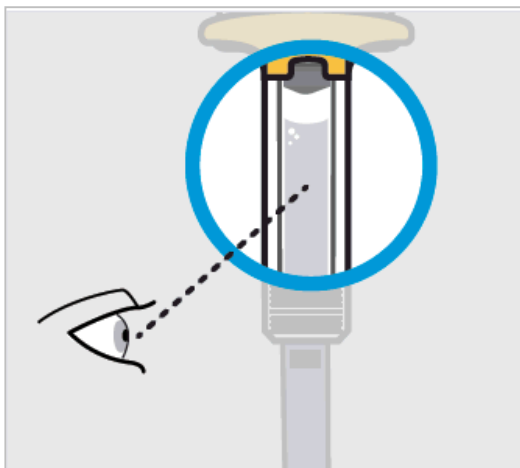


Deje que Tremfya alcance la temperatura ambiente

Ponga el envase o envases de cartón en una superficie plana a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes del uso.

No caliente la(s) jeringa(s) precargada(s) de ninguna otra forma.

2. Prepare su inyección



Inspeccione el líquido para comprobar que es entre transparente y ligeramente amarillo

Saque la jeringa precargada del envase de cartón.

Compruebe el líquido en la ventana de visión. El líquido debe ser transparente o de color amarillo claro y puede contener partículas diminutas translúcidas o blancas. También pueden verse burbujas de aire. Esto es normal.

No inyecte si el líquido:

- está turbio o
- presenta un cambio de color o
- contiene partículas grandes

No use la jeringa precargada de Tremfya si se cae.

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva jeringa precargada.



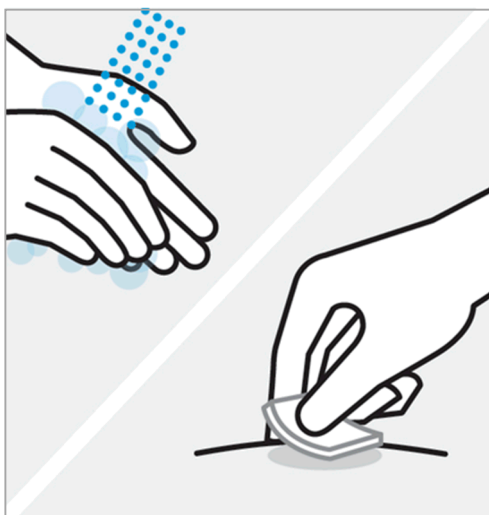
Elija el lugar de inyección

Elija entre las zonas siguientes para ponerse la inyección:

- Parte delantera de los muslos
- Zona inferior del vientre (parte inferior del abdomen)
No use el área de 5 cm alrededor del ombligo.
- Parte posterior de la parte superior del brazo (si un cuidador le pone la inyección)

Si tiene que ponerse 2 inyecciones para completar su dosis, elija distintas zonas o deje un espacio de al menos 5 centímetros entre los lugares de inyección.

No inyecte en piel dolorida, con hematomas, roja, descamada, gruesa o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.



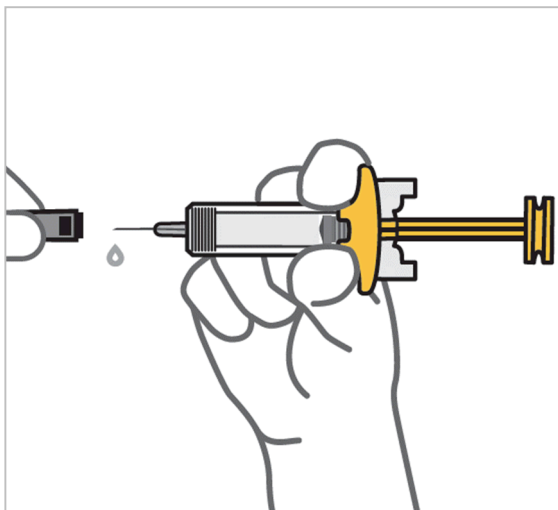
Lávese las manos y limpie el lugar de inyección

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie la zona de inyección elegida con un algodón impregnado de alcohol y deje que se seque.

No toque, abanique o sople en el lugar de inyección después de haberlo limpiado.

3. Inyecte Tremfya utilizando la jeringa precargada



Retire el capuchón de la aguja cuando esté listo para inyectarse

Sujete la jeringa precargada por el cuerpo y retire el capuchón de la aguja.

Es normal ver algunas gotas de líquido.

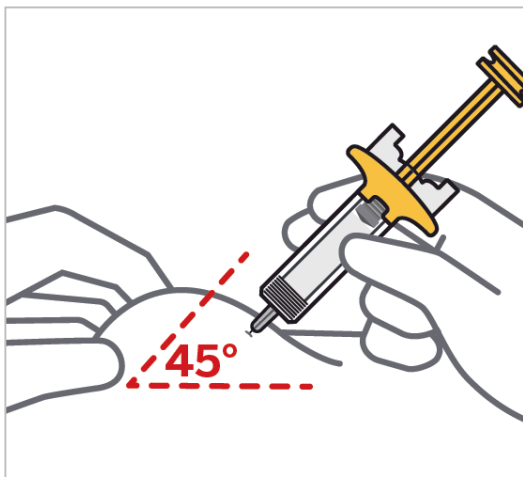
Inyecte Tremfya en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón de la aguja.

No vuelva a poner el capuchón porque se podría dañar la aguja o causar una herida por pinchazo de aguja.

No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.

No use la jeringa precargada si se cae. Consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva jeringa precargada.

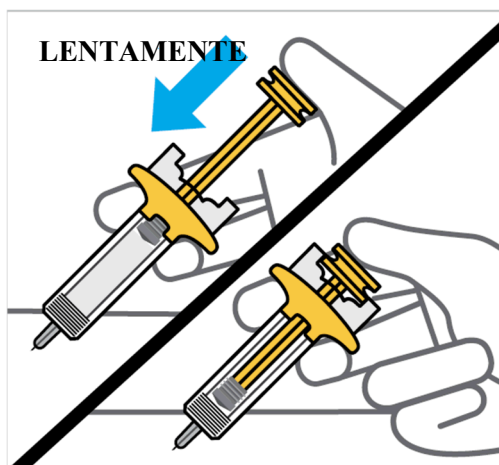
No sujete ni tire del émbolo en ningún momento.



Pellizque el punto de inyección e introduzca la aguja en un ángulo de unos 45 grados

Es importante que pellizque una cantidad de piel suficiente para inyectar bajo la piel y no en el músculo.

Introduzca la aguja con un movimiento rápido como si lanzase un dardo.



Presione lentamente el émbolo hasta el fondo hasta que se detenga para inyectar todo el líquido
 Notará cierta resistencia al presionar el émbolo, esto es normal.

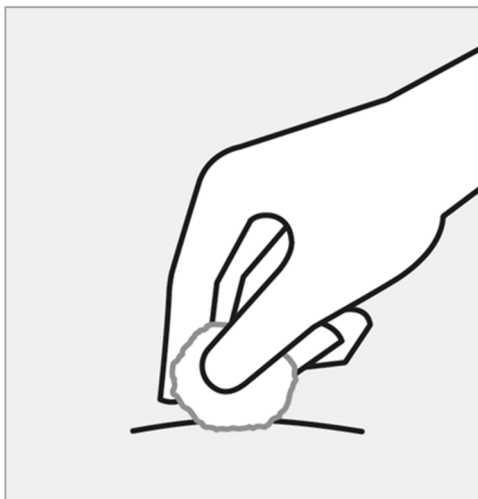


Libere la presión del émbolo para retirar la aguja de la piel

La aguja retrocederá dentro de la jeringa bloqueándose en su lugar.

Si la dosis que le han prescrito requiere dos inyecciones, repita los pasos 2 a 4 con la segunda jeringa precargada.

4. Después de la inyección



Compruebe el lugar de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Mantenga suavemente la presión sobre el lugar de la inyección con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.

No frote el lugar de inyección. Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.

¡Su inyección ha finalizado!



Tire la aguja precargada utilizada

Ponga la jeringa utilizada en un recipiente para objetos punzantes después de usarla.

Cuando el recipiente esté lleno, elimine el material según las instrucciones de su médico o enfermero.

No tire (deseche) su jeringa precargada con la basura doméstica.

No recicle el recipiente para objetos punzantes usado.

Prospecto: Información para el usuario

Tremfya 200 mg solución inyectable en pluma precargada guselkumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya
3. Cómo usar Tremfya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremfya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza

Tremfya contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la colitis ulcerosa puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, incluidas las heces sanguinolentas, la necesidad de ir urgentemente al baño y el número de veces que va, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

Enfermedad de Crohn

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la enfermedad de Crohn puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, como la diarrea, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya

No use Tremfya

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar Tremfya.
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tremfya:

- si está recibiendo tratamiento para una infección;
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido;
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis;
- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (vea a continuación “Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas”);
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con Tremfya.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Tremfya.

Siguiendo las indicaciones de su médico, antes de recibir Tremfya y cuando lo vaya a utilizar, puede necesitar hacerse análisis de sangre para comprobar si tiene elevados los niveles de las enzimas del hígado. Los aumentos de las enzimas del hígado pueden ser más frecuentes en los pacientes que reciben Tremfya cada 4 semanas que en los que reciben Tremfya cada 8 semanas (ver “Cómo usar Tremfya” en la sección 3).

Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas

Tremfya tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo Tremfya.

Los signos o síntomas de infección pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales; dolores musculares; tos; dificultad para respirar; escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual; sangre en las flemas (moco); pérdida de peso; diarrea o dolor de estómago; piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo.

Se han producido reacciones alérgicas graves con Tremfya. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, aturdimiento o mareos, o habones (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Deje de usar Tremfya y consulte a su médico o busque ayuda médica **inmediatamente** si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños ni adolescentes de menos de 18 años de edad porque el medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tremfya

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras use Tremfya.

Embarazo y lactancia

- No se debe usar Tremfya durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento con Tremfya y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de Tremfya. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe también a su médico si está dando de mamar o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si puede dar de mamar o usar Tremfya.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tremfya afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Tremfya contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 1 mg de polisorbato 80 en cada pluma precargada, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

3. Cómo usar Tremfya

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Qué cantidad hay que administrar de Tremfya y durante cuánto tiempo

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar Tremfya.

Colitis ulcerosa

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn:

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis,

recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Puede que usted junto con su médico decidan que puede inyectarse Tremfya usted mismo en cuyo caso, usted recibirá el entrenamiento apropiado sobre cómo inyectar Tremfya. Consulte a su médico o enfermero si tiene alguna duda sobre cómo ponerse una inyección usted mismo. Es importante que no intente inyectarse usted mismo hasta que no le hayan enseñado su médico o enfermero.

Para saber cómo debe utilizar Tremfya, lea atentamente el prospecto de «Instrucciones de uso» antes de usarlo, que se adjunta en el envase.

Si usa más Tremfya del que debe

Si ha recibido más Tremfya del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Si olvidó usar Tremfya

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de Tremfya, informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tremfya

No deje de utilizar Tremfya sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar Tremfya y hable con su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Posible reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) - los signos o síntomas pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos
- aturdimiento, presión arterial baja (hipotensión) o mareo

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- niveles aumentados en sangre de enzimas del hígado
- erupción cutánea
- enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- infecciones por herpes simple
- infección de la piel por hongos, por ejemplo entre los dedos de los pies (p. ej., pie de atleta)
- malestar estomacal (gastroenteritis)
- habones

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- reacción alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremfya

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta de la pluma precargada y en el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.

No agitar.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes. Antes de usar el medicamento, saque el envase de la nevera y mantenga la pluma precargada en su interior hasta que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos.

Este medicamento es para un único uso. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremfya

- El principio activo es guselkumab. Cada pluma precargada contiene 200 mg de guselkumab en 2 ml de solución.
- Los otros componentes son histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Aspecto de Tremfya y contenido del envase

Tremfya es una solución inyectable (inyectable) transparente y de incolora a color amarillo claro. Se presenta en envases que contienen una pluma precargada y en envases múltiples con 2 envases, cada uno conteniendo una pluma precargada. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Fabricante

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777/+39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

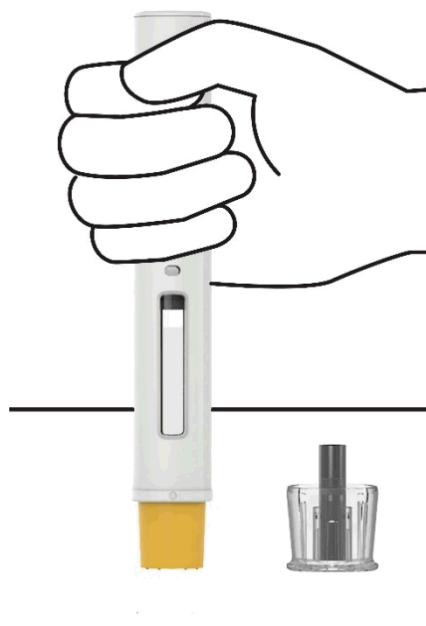
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

**Instrucciones de uso
Tremfya
200 mg pluma precargada**



**DISPOSITIVO DE UN SOLO
USO**

Importante

Tremfya se presenta en una pluma precargada de un solo uso que contiene una dosis de 200 mg.

Su médico le dirá si tiene que utilizar 1 o 2 plumas precargadas.

Si su médico decide que usted o un cuidador pueden poner las inyecciones de Tremfya en casa, debe aprender a preparar e inyectar correctamente Tremfya con la pluma precargada antes de intentar la inyección.

Lea estas instrucciones de uso antes de usar la pluma precargada de Tremfya y cada vez que renueve la receta de la pluma precargada. Podría haber nueva información. Esta guía de instrucciones no sustituye a la necesidad de hablar con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Lea también atentamente el prospecto antes de empezar a inyectarse y consulte cualquier duda que tenga con su médico o enfermero.

Cada pluma precargada de Tremfya sólo puede utilizarse una vez. Tire la pluma precargada usada (consulte el paso 4) después de una dosis, aunque aún quede medicamento en su interior. No reutilice su pluma precargada de Tremfya.



Información de conservación

Conservar en nevera entre 2 °C y 8 °C.

No congelar.

No agite la pluma precargada.

Conserve su pluma precargada en la caja original para protegerla de la luz y de daños físicos.

Mantenga Tremfya y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.



¿Necesita ayuda?

Consulte a su médico cualquier pregunta que pueda tener. Para recibir ayuda adicional o compartir su experiencia, consulte la información de contacto de su representante local en el prospecto.

La pluma precargada a simple vista

Antes de usar



Después de usar

La varilla del émbolo
llena la ventana de
visualización



Ventana de visión

Protector de la aguja
amarillo

Aguja fina oculta



Capuchón
**No lo retire
hasta que esté
preparado
para inyectar
(ver el paso 3)**

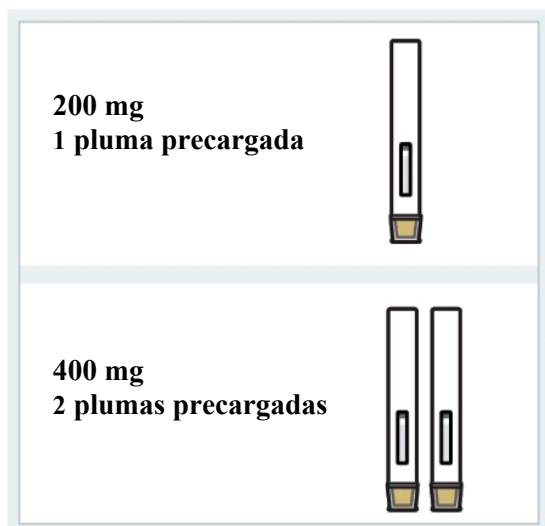
Usted necesitará:

- 1 o 2 plumas precargadas,
en función de la dosis
prescrita por su médico

No se suministra en la caja:

- Algodones impregnados de
alcohol
- Bolas de algodón o gasas
- Esparadrapos
- Recipiente para objetos
punzantes (ver el paso 4)

1. Preparativos



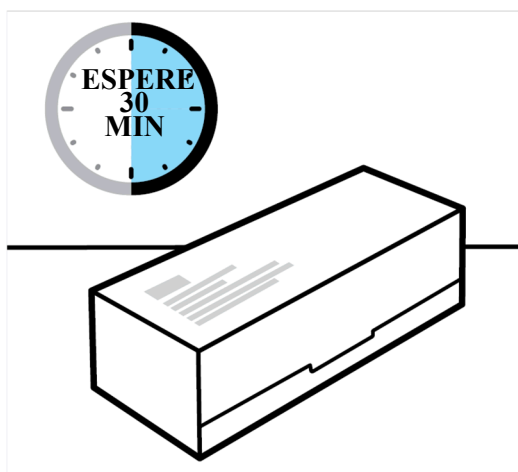
Consulte su dosis para saber si tendrá que usar 1 o 2 plumas precargadas e inspeccione los envases de cartón.

Saque de la nevera el envase o envases de cartón con la pluma precargada.

Compruebe la fecha de caducidad (“CAD”) en el envase de cartón.

No utilice la pluma precargada después de la fecha de caducidad o si el precinto del envase de cartón está roto.

Hable con su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.

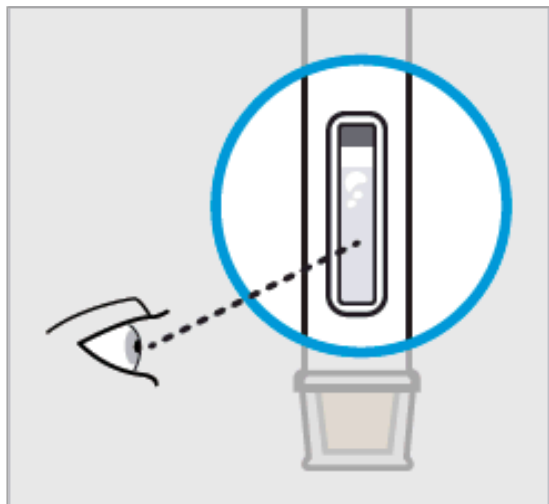


Deje que Tremfya alcance la temperatura ambiente

Ponga el envase o envases de cartón en una superficie plana a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes del uso.

No caliente la(s) pluma(s) precargada(s) de ninguna otra forma.

2. Prepare su inyección



Inspeccione el líquido para comprobar que es entre transparente y ligeramente amarillo

Saque la pluma precargada del envase de cartón.

Compruebe el líquido en la ventana de visión. El líquido debe ser transparente o de color amarillo claro y puede contener partículas diminutas translúcidas o blancas. También pueden verse burbujas de aire.

Esto es normal.

No inyecte si el líquido:

- está turbio o
- presenta un cambio de color o
- contiene partículas grandes

Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.



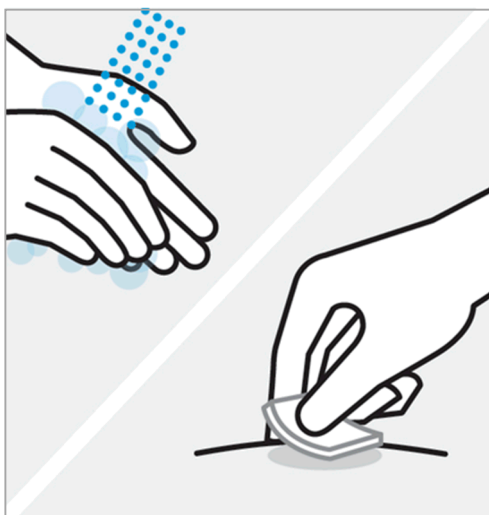
Elija el lugar de inyección

Elija entre las zonas siguientes para ponerse la inyección:

- Parte delantera de los muslos
- Zona inferior del vientre (parte inferior del abdomen)
No use el área de 5 cm alrededor del ombligo.
- Parte posterior de la parte superior del brazo (si un cuidador le pone la inyección)

Si tiene que ponerse 2 inyecciones para completar su dosis, elija distintas zonas o deje un espacio de al menos 5 centímetros entre los lugares de inyección.

No inyecte en piel dolorida, con hematomas, roja, descamada, gruesa o dura. Evite las zonas con cicatrices o estrías.



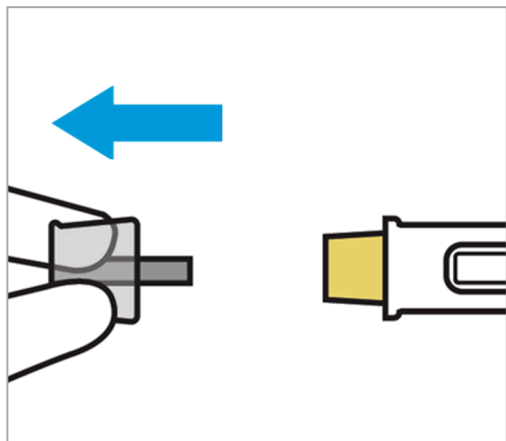
Lávese las manos y limpie el lugar de inyección

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie la zona de inyección elegida con un algodón impregnado de alcohol y deje que se seque.

No toque, abanique o sople en el lugar de inyección después de haberlo limpiado.

3. Inyecte Tremfya utilizando la pluma precargada



Retire el capuchón cuando esté listo para inyectarse

¡No toque el protector amarillo de la aguja!
Esto puede iniciar la inyección y no recibirá la dosis.

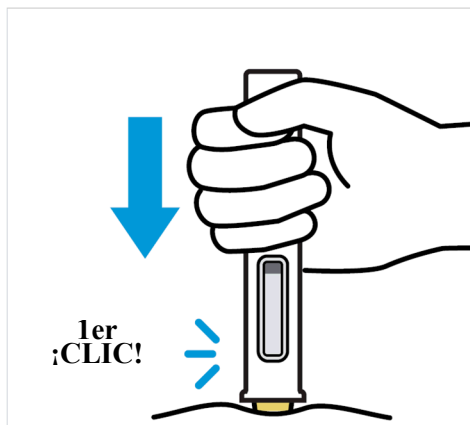
Tire del capuchón hacia fuera. Es normal ver algunas gotas de líquido.

Inyecte Tremfya en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón.

No vuelva a poner el capuchón porque se podría dañar la aguja.

No utilice la pluma precargada si se cae después de retirar el capuchón.

Consulte a su médico o farmacéutico para que le recete una nueva pluma precargada.



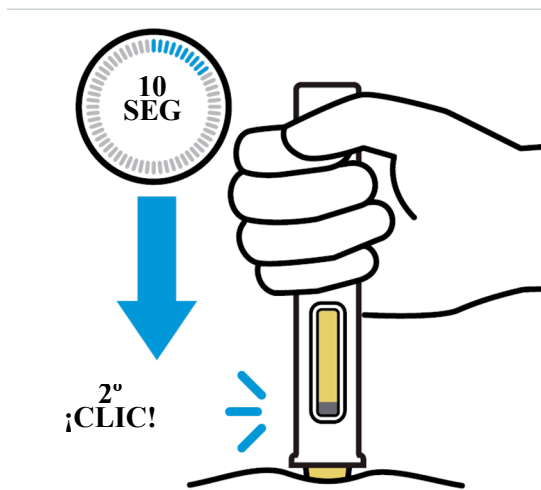
Coloque la pluma precargada directamente en el punto de inyección y luego presione y mantenga la presión de la pluma precargada

¡No levante la pluma precargada durante la inyección!
Si lo hace, el protector amarillo de la aguja se bloqueará y no se administrará la dosis completa.

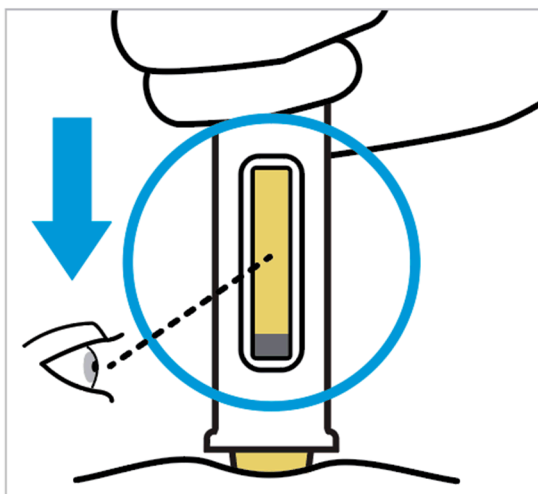
Coloque la pluma precargada directamente en el punto de inyección con el protector amarillo de la aguja contra la piel y la ventana de visualización mirando hacia usted.

Presione la pluma precargada y manténgala presionada contra la piel.

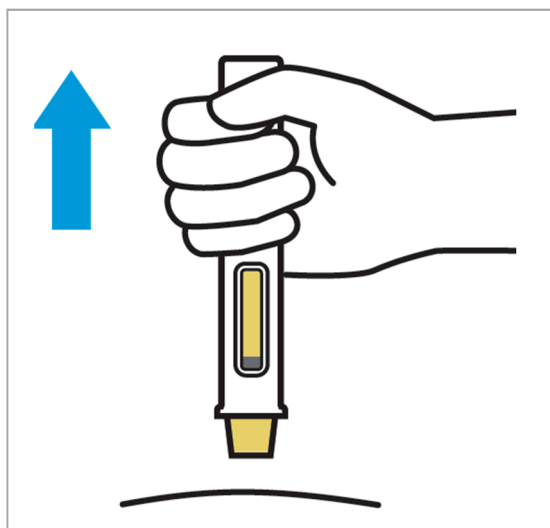
Oirá el primer clic.



Siga sujetando firmemente la pluma precargada contra la piel durante unos 10 segundos hasta oír un segundo clic
Ya casi ha terminado.



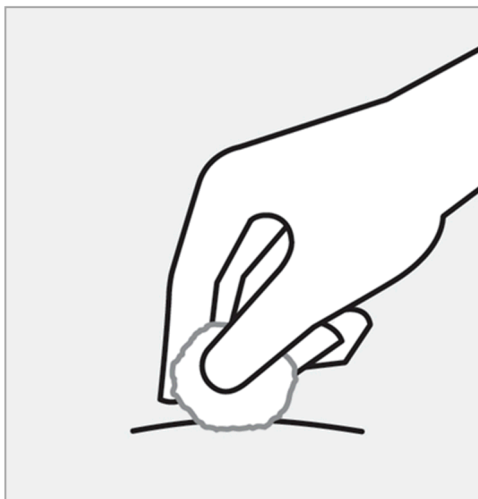
Siga sujetando firmemente contra la piel y confirme que la inyección se ha completado
La inyección estará completa cuando el vástago del émbolo deje de moverse y llene la ventana de visualización.



Levántelo recto

Si la dosis que le han prescrito requiere dos inyecciones, repita los pasos 2 a 4 con la segunda pluma precargada.

4. Después de la inyección



Compruebe el lugar de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Mantenga suavemente la presión sobre el lugar de la inyección con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.

No frote el lugar de inyección. Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.

¡Su inyección ha finalizado!



Tire la pluma precargada utilizada y el capuchón

Ponga la pluma precargada utilizada y el capuchón en un recipiente para objetos punzantes después de usarla.

Cuando el recipiente esté lleno, elimine el material según las instrucciones de su médico o enfermero.

No tire (deseche) su pluma precargada con la basura doméstica.

No recicle el recipiente para objetos punzantes usado.

Prospecto: información para el usuario

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión guselkumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya
3. Cómo usar Tremfya
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Tremfya
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Tremfya y para qué se utiliza

Tremfya contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerosa

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece colitis ulcerosa se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la colitis ulcerosa puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, incluidas las heces sanguinolentas, la necesidad de ir urgentemente al baño y el número de veces que va, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

Enfermedad de Crohn

Tremfya se utiliza para tratar a adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave, una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece enfermedad de Crohn se le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde lo suficientemente bien o no tolera estos medicamentos, se le puede administrar Tremfya.

El uso de Tremfya en la enfermedad de Crohn puede beneficiarle reduciendo los signos y síntomas de la enfermedad, como la diarrea, el dolor abdominal y la inflamación del revestimiento intestinal. Estos efectos pueden mejorar su capacidad para realizar las actividades cotidianas normales y reducir la fatiga.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Tremfya

No use Tremfya

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar Tremfya.
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Tremfya:

- si está recibiendo tratamiento para una infección;
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido;
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis;
- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (vea a continuación “Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas”);
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con Tremfya.

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de utilizar Tremfya.

Siguiendo las indicaciones de su médico, antes de recibir Tremfya y cuando lo vaya a utilizar, puede necesitar hacerse análisis de sangre para comprobar si tiene elevados los niveles de las enzimas del hígado. Los aumentos de las enzimas del hígado pueden ser más frecuentes en los pacientes que reciben Tremfya cada 4 semanas que en los que reciben Tremfya cada 8 semanas (ver “Cómo usar Tremfya” en la sección 3).

Vigilancia de infecciones y reacciones alérgicas

Tremfya tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo Tremfya.

Los signos o síntomas de infección pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales; dolores musculares; tos; dificultad para respirar; escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual; sangre en las flemas (moco); pérdida de peso; diarrea o dolor de estómago; piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo.

Se han producido reacciones alérgicas graves con Tremfya. Los síntomas pueden incluir hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad para tragar o respirar, aturdimiento o mareos, o habones (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

Deje de usar Tremfya y consulte a su médico o busque ayuda médica **inmediatamente** si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños ni adolescentes de menos de 18 años de edad porque el medicamento no ha sido estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Tremfya

Informe a su médico o farmacéutico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras use Tremfya.

Embarazo y lactancia

- No se debe usar Tremfya durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si es usted una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y que utilice un método de anticoncepción adecuado durante el tratamiento con Tremfya y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de Tremfya. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Informe también a su médico si está dando de mamar o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si puede dar de mamar o usar Tremfya.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Tremfya afecte a su capacidad para conducir y usar máquinas.

Tremfya contiene polisorbato 80

Este medicamento contiene 10 mg de polisorbato 80 en cada vial, equivalente a 0,5 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si padece alguna alergia conocida.

Tremfya contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente «libre de sodio».

Sin embargo, antes de administrarle Tremfya, se mezcla con una solución que contiene sodio. Hable con su médico si sigue una dieta baja en sal.

3. Cómo usar Tremfya

Tremfya está destinado a utilizarse bajo la orientación y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Qué cantidad hay que administrar de Tremfya y durante cuánto tiempo

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar Tremfya.

Colitis ulcerosa

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Enfermedad de Crohn:

Inicio del tratamiento:

El inicio del tratamiento puede realizarse mediante perfusión intravenosa o mediante administración subcutánea:

- Perfusión intravenosa: la primera dosis de Tremfya es de 200 mg y se la administrará su médico o enfermero mediante perfusión intravenosa (goteo en una vena del brazo). Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.
- Administración subcutánea: la primera dosis de Tremfya es de 400 mg y se le administrará bajo la piel (inyección subcutánea) en distintos lugares del cuerpo. Después de la primera dosis, recibirá una segunda dosis 4 semanas más tarde y una tercera dosis al cabo de 4 semanas adicionales.

Tratamiento de mantenimiento:

Se le administrará una dosis de mantenimiento de Tremfya mediante inyección bajo la piel (inyección subcutánea) de 100 mg o 200 mg. Su médico decidirá qué dosis de mantenimiento recibirá:

- Se le administrará una dosis de 100 mg 8 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 8 semanas.
- Se le administrará una dosis de 200 mg 4 semanas después de la tercera dosis de inicio del tratamiento, y después cada 4 semanas.

Si usa más Tremfya del que debe

Si ha recibido más Tremfya del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Si olvidó usar Tremfya

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de Tremfya, informe a su médico.

Si interrumpe el tratamiento con Tremfya

No deje de utilizar Tremfya sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, sus síntomas pueden reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de usar Tremfya y hable con su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Posible reacción alérgica grave (puede afectar hasta 1 de cada 1000 personas) - los signos o síntomas pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos
- aturdimiento, presión arterial baja (hipotensión) o mareo

Otros efectos adversos

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- infecciones de las vías respiratorias

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- niveles aumentados en sangre de enzimas del hígado
- erupción cutánea
- enrojecimiento, irritación o dolor en el lugar de inyección
-

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos
- infecciones por herpes simple
- infección de la piel por hongos, por ejemplo entre los dedos de los pies (p. ej., pie de atleta)
- malestar estomacal (gastroenteritis)
- habones

Raros (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas)

- reacción alérgica

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Tremfya

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión se administra en un hospital o clínica y los pacientes no deben almacenarlo ni manipularlo.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el embalaje exterior después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar en nevera (2 °C y 8 °C). No congelar.

No agitar.

No utilice este medicamento si observa que está turbio o presenta un cambio de color, o contiene partículas grandes.

Este medicamento es para un único uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Tremfya

- El principio activo es guselkumab. Cada vial contiene 200 mg de guselkumab en 20 ml de solución.
- Los demás componentes son EDTA disódico dihidratado, histidina, monoclóridato de histidina monohidratado, metionina, polisorbato 80 (E433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Tremfya contiene polisorbato 80”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Tremfya es una solución para perfusión transparente, de incolora a color amarillo claro.

Cada envase contiene 1 vial.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).

Tremfya 200 mg concentrado para solución para perfusión
guselkumab

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) vial para perfusión intravenosa

Tremfya solución para perfusión intravenosa debe ser diluida, preparada e infundida por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica. Cada vial es de un solo uso.

Inspeccione Tremfya visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración. Tremfya es una solución transparente y de incolora a color amarillo claro que puede contener pequeñas partículas translúcidas. No utilizar si el líquido contiene partículas grandes, está descolorido o turbio.

Instrucciones de dilución y administración

Añada Tremfya a una bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable como se indica a continuación:

1. Extraiga y luego deseche 20 ml del cloruro sódico al 0,9 % inyectable, de la bolsa de perfusión de 250 ml, que es igual al volumen de Tremfya que se va a añadir.
2. Extraiga 20 ml de Tremfya del vial y añádalo a la bolsa de perfusión intravenosa de 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable para obtener una concentración final de 0,8 mg/ml. Mezcle suavemente la solución diluida. Deseche el vial con la solución restante.
3. Inspeccione visualmente la solución diluida en busca de partículas y decoloración antes de la perfusión. Infunda la solución diluida durante al menos una hora.
4. Utilice únicamente un equipo de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno y de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
5. No infunda Tremfya de forma concomitante por la misma vía intravenosa con otros medicamentos.
6. Elimine el medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él de acuerdo con la normativa local.