

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 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 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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

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) ^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.

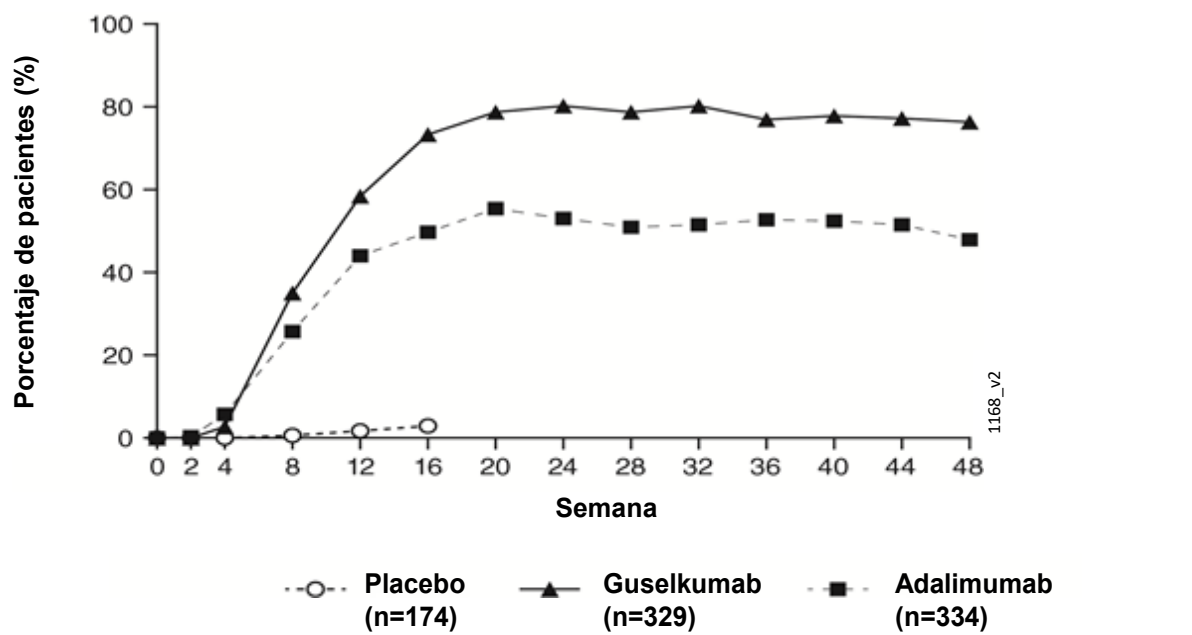
^d no se realizaron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

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

Respuesta a lo largo del tiempo

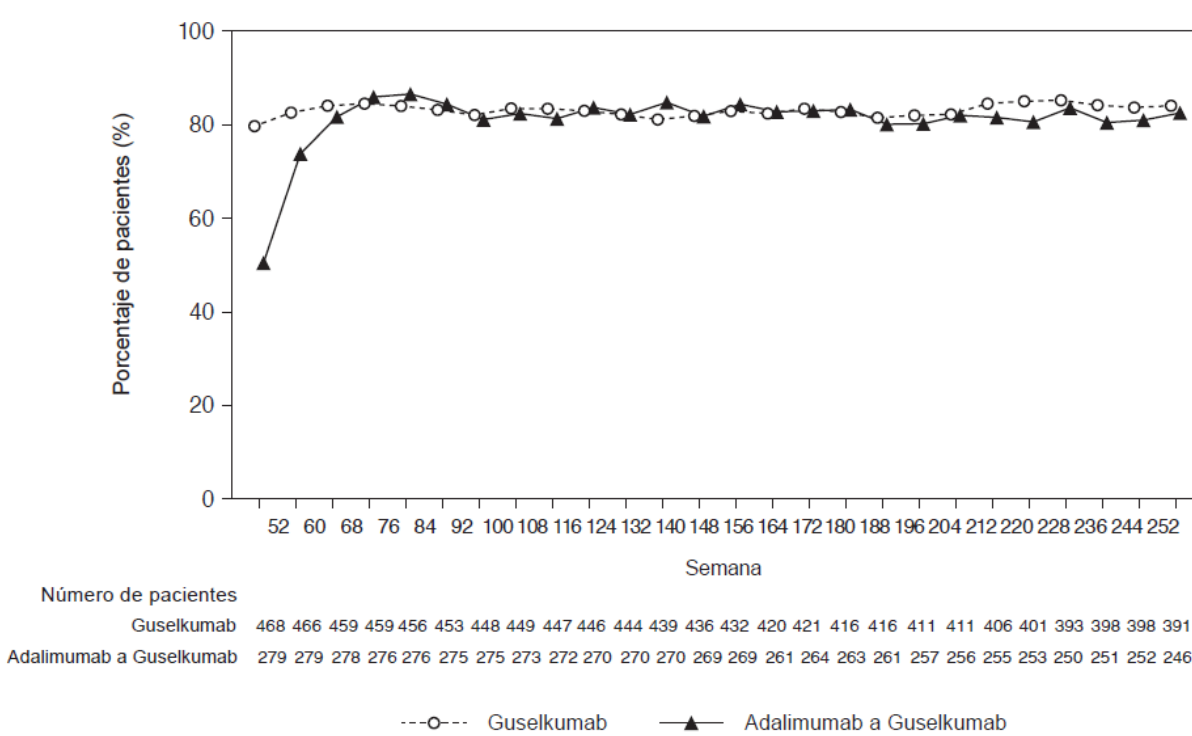
Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo ya en la Semana 2 (p < 0,001). El porcentaje de pacientes que consiguieron una respuesta PASI 90 fue numéricamente mayor con guselkumab que con adalimumab a partir de 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 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 %)

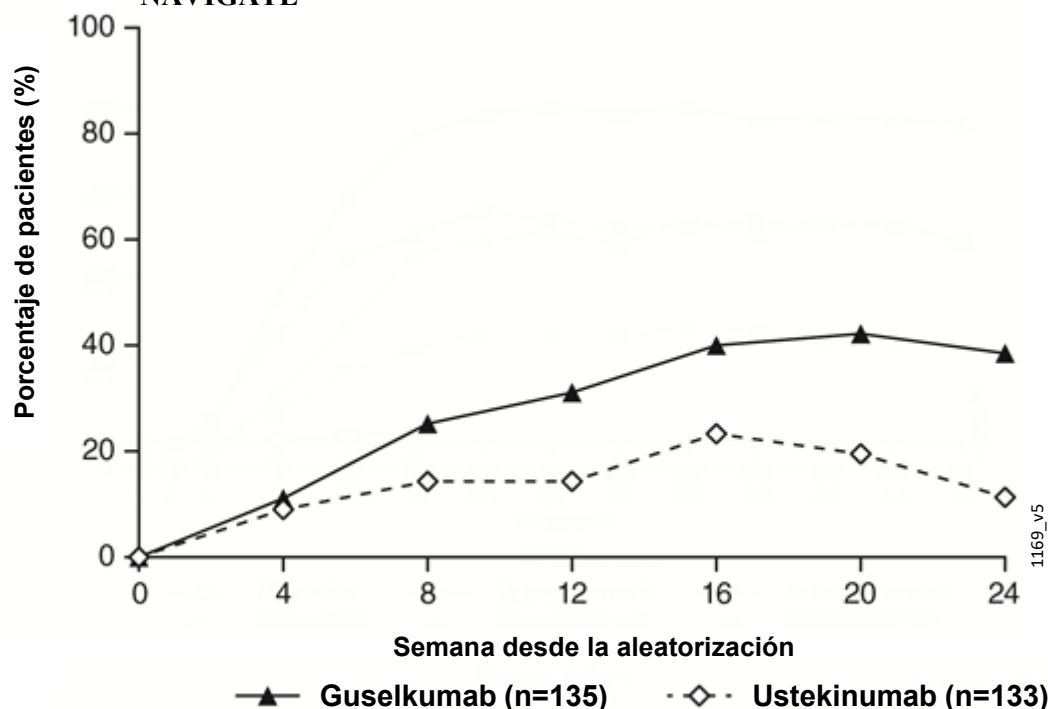
En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior en comparación con placebo con respecto al momento basal de la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo en la Semana 16, 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) 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 %)

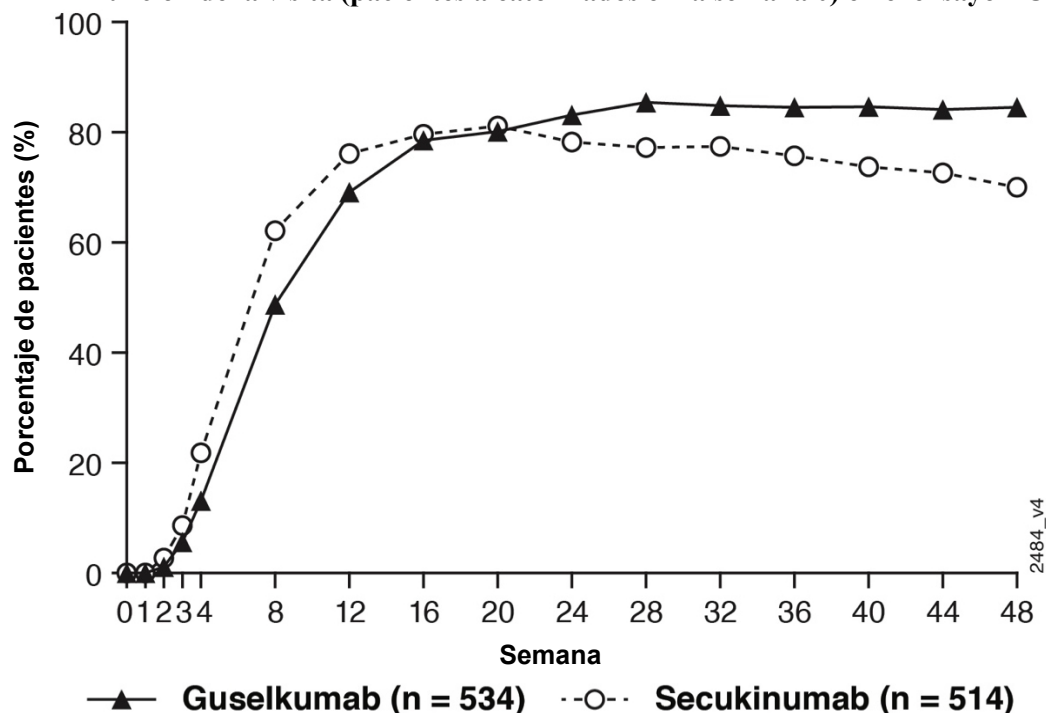
^a $p < 0,001$ para la superioridad

^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 $\geq 10\%$, 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 $8,09 \pm 3,68$ μ 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 $1,15 \pm 0,73$ μ g/ml y $1,23 \pm 0,84$ μ 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:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2025

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/>)