IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Tremfya® solução injetável

guselcumabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável que contém 100 mg de guselcumabe em 1,0 mL em 1 caneta preenchida.

USO SUBCUTÂNEO

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de **TREMFYA®** contém 100 mg de guselcumabe.

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Psoríase em placas

TREMFYA® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com psoríase moderada a grave que são candidatos a tratamento sistêmico ou fototerapia.

Artrite Psoriásica

TREMFYA®, sozinho ou em combinação com metotrexato (MTX), é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos que tiveram uma resposta inadequada ou que foram intolerantes a uma terapia prévia com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença (MMCDs).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia clínica

Psoríase em placa (Adultos)

A eficácia e a segurança do guselcumabe foram avaliadas em quatro estudos de Fase 3 randomizados, duplo-cegos e com placebo e/ou controles ativos (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE e ORION), realizados em pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que eram candidatos a fototerapia ou terapia sistêmica.

- VOYAGE 1 e VOYAGE 2

Dois estudos (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) avaliaram a eficácia e segurança de guselcumabe *versus* placebo e adalimumabe em 1.829 pacientes adultos. Os pacientes randomizados para guselcumabe (N=825) receberam 100 mg nas Semanas 0 e 4, e a cada 8 semanas a cada 8 semanas posteriormente até a Semana 48 (VOYAGE 1) e até a Semana 20 (VOYAGE 2). Os pacientes randomizados para adalimumabe (N=582) receberam 80 mg na Semana 0 e 40 mg na Semana 1, seguidos de 40 mg em semanas alternadas (a cada 2 semanas) até a Semana 48 (VOYAGE 1) e a Semana 23 (VOYAGE 2). Em ambos os estudos, os pacientes randomizados para placebo (N=422) receberam guselcumabe 100 mg nas Semanas 16, 20 e a cada 8 semanas posteriormente. No VOYAGE 1, todos os pacientes, incluindo os randomizados para adalimumabe na Semana 0, começaram a receber guselcumabe sem cegamento na Semana 52, a cada 8 semanas. No VOYAGE 2, os pacientes randomizados para guselcumabe na Semana 0, que eram respondedores ao Índice de Gravidade da Psoríase por Área (PASI) 90 na Semana 28, foram novamente randomizados para continuar o tratamento com guselcumabe a cada 8 semanas (tratamento de manutenção) ou para receber placebo (tratamento de descontinuação). Os pacientes descontinuados reiniciaram o tratamento com guselcumabe (administrações no tempo de reinício do tratamento, 4 semanas depois e a cada 8 semanas posteriormente) quando tiveram uma perda de pelo menos 50% da melhora no PASI na Semana 28. Pacientes randomizados para adalimumabe na Semana 0, que eram não-responsivos ao PASI 90, receberam guselcumabe nas Semanas 28, 32 e posteriormente a cada 8 semanas. No VOYAGE 2, todos os pacientes começaram a receber guselcumabe sem cegamento a cada 8 semanas na Semana 76.

As características basais da doença eram consistentes entre as populações estudadas no VOYAGE 1 e 2, com uma mediana de Área de Superfície Corporal (ASC) de 22% e 24%, uma mediana do escore PASI basal de 19 em ambos os estudos, uma mediana do Índice de Qualidade de Vida relacionada à Dermatologia (DLQI) basal de 14 e 14,5, um escore grave da Avaliação Global do Investigador (IGA) basal para 25% e 23% dos pacientes, e antecedentes de artrite psoriásica em 19% e 18% dos pacientes, respectivamente.

De todos os pacientes incluídos no VOYAGE 1 e 2, 32% e 29% não haviam recebido terapia sistêmica convencional previamente nem terapia biológica, 54% e 57% haviam recebido fototerapia prévia e 62% e 64% haviam recebido terapia sistêmica convencional prévia, respectivamente. Em ambos os estudos, 21% haviam recebido terapia biológica prévia, incluindo 11% que havia recebido pelo menos um agente anti-fator de necrose tumoral alfa (TNFα) e aproximadamente 10% que haviam recebido um agente anti-IL-12/IL-23.

A eficácia do guselcumabe foi avaliada em relação à doença cutânea global, doença local (couro cabeludo, mão e pé e unhas), qualidade de vida e resultados reportados pelos pacientes. Os desfechos co-primários no VOYAGE 1 e 2 foram a proporção de pacientes que alcançaram uma pontuação IGA livre de doença ou doença mínima (IGA 0/1) e uma resposta PASI 90 na Semana 16 *versus* placebo (ver Tabela 1).

- Doença cutânea global

O tratamento com guselcumabe resultou em melhoras significativas nas medidas da atividade da doença, em comparação com o placebo e adalimumabe na Semana 16 e em comparação com adalimumabe nas Semanas 24 e 48. Os principais resultados de eficácia para os desfechos primários e secundários mais relevantes do estudo são apresentados na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1: Resumo das Respostas Clínicas nos estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	Número de pacientes (%)					
	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo (N=174)	guselcumabe (N=329)	adalimumabe (N=334)	Placebo (N=248)	guselcumabe (N=496)	adalimumabe (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 comparações entre guselcumabe e o placebo.

[b] $p < 0,001$ para comparações entre guselcumabe e adalimumabe para os desfechos secundários mais relevantes.

[c] $p < 0,001$ para comparações entre guselcumabe e o placebo para os desfechos co-primários.

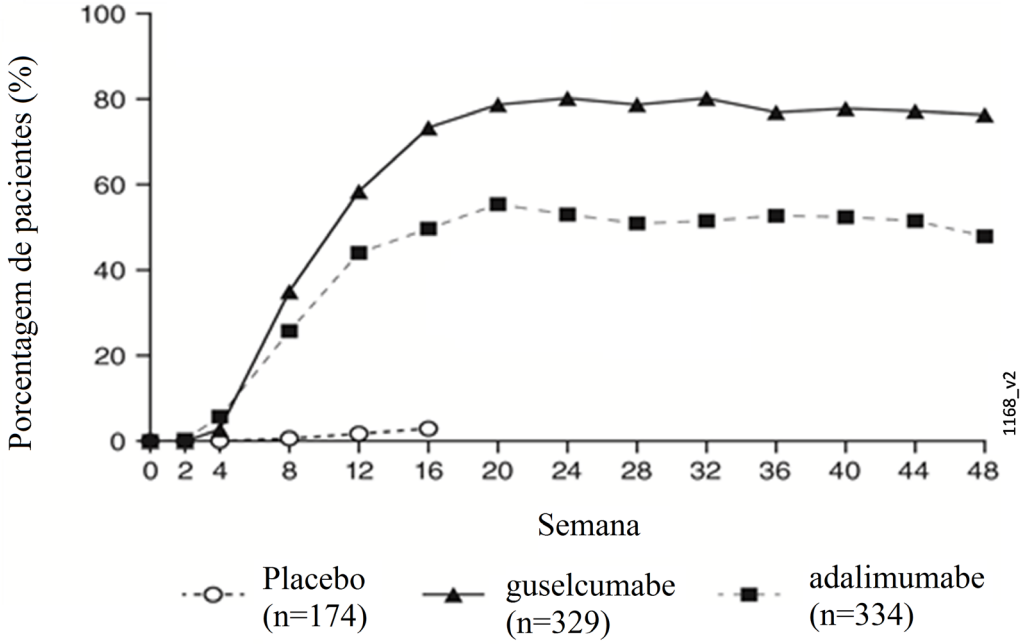
[d] Não foram efetuadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

[e] $p < 0,001$ para comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

- Resposta ao longo do tempo

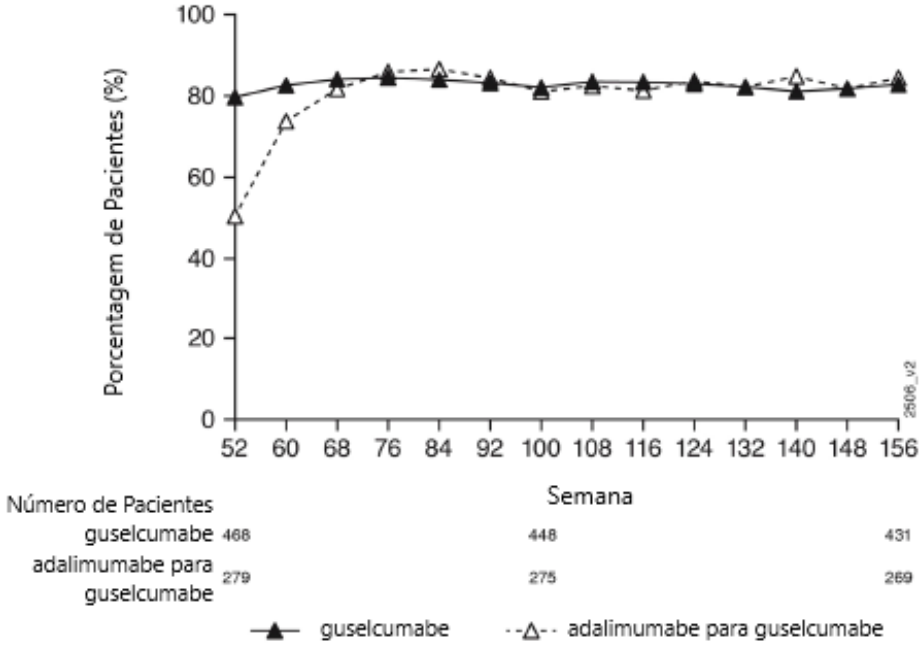
O guselcumabe demonstrou eficácia de início rápido, com uma melhora percentual significativamente superior no PASI em comparação com o placebo logo na Semana 2 ($p < 0,001$). A porcentagem de pacientes que alcançou uma resposta PASI 90 foi numericamente superior para guselcumabe em comparação com adalimumabe com início na Semana 8, sendo o máximo da diferença atingido por volta da Semana 20 (VOYAGE 1 e 2) e mantido até a Semana 48 (VOYAGE 1).

Figura 1: **Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90 até a Semana 48 por visita (pacientes randomizados na Semana 0) no VOYAGE 1**



No VOYAGE 1, para pacientes recebendo o tratamento contínuo com guselcumabe, a taxa de resposta PASI 90 foi mantida da Semana 52 até a Semana 156. Para pacientes randomizados para adalimumabe na Semana 0, que mudaram para guselcumabe na Semana 52, a taxa de resposta PASI 90 aumentou da Semana 52 até a Semana 76 e então foi mantida até a Semana 156 (veja Figura 2).

Figura 2: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90 por visita na fase sem cegamento no VOYAGE 1



A eficácia e a segurança de guselcumabe foram demonstradas independentemente da idade, gênero, raça, peso corporal, localização das placas, gravidade basal do PASI, artrite psoriásica concomitante e tratamento prévio com uma terapia biológica. O guselcumabe foi eficaz em pacientes que não haviam sido submetidos previamente à terapia sistêmica convencional e à terapia biológica e em pacientes previamente expostos à terapia biológica.

No VOYAGE 2, 88,6% dos pacientes que receberam tratamento de manutenção com guselcumabe foram respondedores PASI 90 na Semana 48, em comparação com 36,8% dos pacientes que descontinuaram o tratamento na Semana 28 ($p < 0{,}001$). A perda de resposta PASI 90 foi observada logo 4 semanas após a descontinuação do tratamento com guselcumabe, com uma mediana de tempo de perda de resposta PASI 90 de, aproximadamente, 15 semanas. Dentre os pacientes que foram descontinuados do tratamento e subsequentemente reiniciados com guselcumabe, 80% recuperaram resposta PASI 90 quando avaliados 20 semanas após o início do retratamento.

No VOYAGE 2, entre os 112 pacientes randomizados para adalimumabe que não alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 28, 66% e 76% alcançaram uma resposta PASI 90 após 20 e 44 semanas de tratamento com guselcumabe, respectivamente. Adicionalmente, dentre os 95 pacientes randomizados para guselcumabe que falharam em alcançar a resposta PASI 90 na Semana 28, 36% e 41% alcançaram a resposta PASI 90 com um adicional de 20 e 44 semanas de tratamento contínuo com guselcumabe, respectivamente. Não foram observados novos achados de segurança em pacientes que trocaram adalimumabe por guselcumabe.

- Doença localizada

No VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhoras significativas na psoríase do couro cabeludo, das mãos e pés e das unhas (conforme avaliado pela Avaliação Global do Investigador específica para o couro cabeludo [ss-IGA], Avaliação Global do Médico das Mãos e/ou Pés [hf-PGA], Avaliação Global do Médico das Unhas do Dedos das Mãos [f-PGA] e Índice de Gravidade de Psoríase Ungueal [NAPSI], respectivamente) em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com pacientes tratados com placebo na Semana 16 ($p < 0,001$, Tabela 2). O guselcumabe demonstrou superioridade em relação a adalimumabe na psoríase do couro cabeludo e das mãos e pés na Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e Semana 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, exceto na psoríase das mãos e pés na Semana 24 [VOYAGE 2] e na Semana 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabela 2: Resumo das Respostas na Doença Localizada nos estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselcumabe	Adalimumabe	Placebo	guselcumabe	adalimumabe
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)[e]	53 (55,8)[d]	9 (14,3)	88 (77,2)[e]	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)[e]	88 (50,9)[d]	18 (14,6)	128 (52,0)[e]	74 (59,7)[d]
NAPSI (N)[a]	99	194	191	140	280	140
			Melhora percentual, média (DP)			
Semana 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4)[e]	38,0 (53,9)[d]	1,8 (53,8)	39,6 (45,6)[e]	46,9 (48,1)[d]

[a] Inclui apenas pacientes com pontuação ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 na avaliação basal ou pontuação NAPSI basal > 0.

[b] Inclui apenas pacientes que alcançaram uma melhora na pontuação ≥ 2 em relação à avaliação basal no ss-IGAe/ou hf-PGA.

[c] $p < 0,001$ para comparação entre guselcumabe e o placebo para os desfechos secundários principais.

[d] Não foram realizadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

[e] $p < 0,001$ para comparação entre guselcumabe e o placebo.

- Qualidade de vida relacionada com a saúde/Resultados reportados pelos pacientes

Nos estudos VOYAGE 1 e 2, foram observadas melhoras significativamente maiores na qualidade de vida relacionada à saúde, conforme medida pelo Índice de Qualidade de Vida em Dermatologia (DLQI) e em sintomas (prurido, dor, ardor, comichão e retesamento da pele) e sinais (ressecamento, fissuras, descamação, eritema e sangramento da pele) de psoríase reportados pelo paciente, conforme medido pelo Diário de Sintomas e Sinais em Psoríase (PSSD), em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com pacientes com placebo na Semana 16 (Tabela 3). Os sinais de melhora nos desfechos reportados pelos pacientes foram mantidos até a Semana 24 (VOYAGE 1 e 2) e a Semana 48 (VOYAGE 1). No VOYAGE 1, para pacientes recebendo tratamento contínuo com guselcumabe, essas melhoras foram mantidas na fase sem cegamento até a Semana 156 (Tabela 4).

Tabela 3: Resumo dos Resultados Reportados na Semana 16 pelos Pacientes nos estudos VOYAGE 1 e VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselcumabe	adalimumabe	Placebo	guselcumabe	adalimumabe
DLQI, pacientes com pontuação basal	170	322	328	248	495	247
Alteração da avaliação basal, média (desvio padrão)						
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]
Pontuação de Sintomas do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0	129	248	273	198	410	200
Pontuação de sintomas = 0, n (%)						
Semana 16	1 (0,8)	67 (27,0)[a]	45 (16,5)[b]	0	112 (27,3)[a]	30 (15,0)[b]
Pontuação de Sinais do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0	129	248	274	198	411	201
Pontuação de sinais = 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 comparação entre guselcumabe e placebo.

[b] Não foram efetuadas comparações entre guselcumabe e adalimumabe.

[c] p < 0,001 para comparação entre guselcumabe e placebo para os desfechos secundários principais.

Tabela 4: Resumo dos Resultados Reportados pelos Pacientes na fase sem cegamento no estudo VOYAGE 1

	Guselcumabe		**adalimumabe-guselcumabe**	
	Semana 76	**Semana 156**	**Semana 76**	**Semana 156**
Pontuação DLQI > 1 na linha de base, n	**445**	**441**	**264**	**251**
Pacientes com DLQI 0/1	337 (75,7%)	307 (74,7%)	198 (75,0%)	190 (75,7%)
Pontuação de Sintomas do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0	**347**	**319**	**227**	**214**
Pontuação de sintomas = 0, n (%)	136 (39,2%)	129 (40,4%)	99 (43,6%)	96 (44,9%)
Pontuação de Sinais do PSSD, pacientes com pontuação basal > 0	**347**	**319**	**228**	**215**
Pontuação de Sinais = 0, n (%)	102 (29,4%)	93 (29,2%)	71 (31,1%)	69 (32,1%)

No VOYAGE 2, os pacientes em tratamento com guselcumabe apresentaram uma melhora significativamente maior da avaliação basal na qualidade de vida relacionada com a saúde, ansiedade e depressão e nas medidas de limitação do trabalho em comparação com o placebo, na Semana 16, conforme medido pelo questionário de qualidade de vida SF-36 (Short Form-36), pela Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) e pelo Work Limitations Questionnaire (WLQ), respectivamente. As melhoras no SF-36, HADS e WLQ foram todas mantidas até a Semana 48, e na fase sem cegamento até a Semana 156, entre os pacientes randomizados para terapia de manutenção na Semana 28.

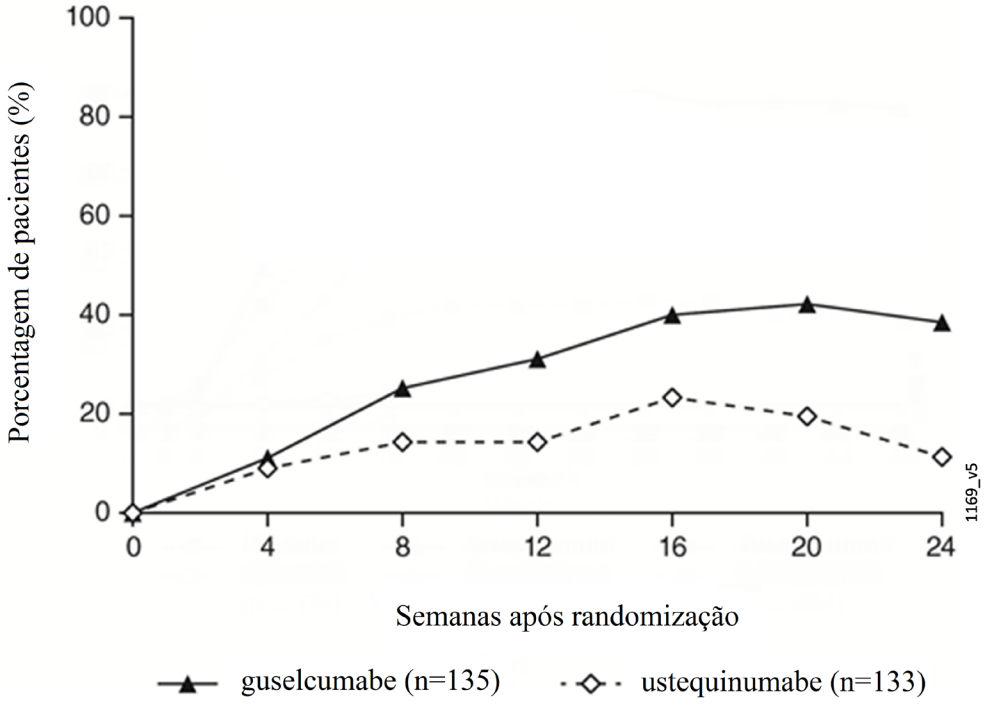
- NAVIGATE

O estudo NAVIGATE avaliou a eficácia de guselcumabe em pacientes com resposta inadequada (ou seja, que não alcançaram uma resposta "livre de doença" ou doença mínima definida pelo IGA ≥ 2) ao ustequinumabe na Semana 16. Todos os pacientes (N=871) receberam ustequinumabe sem cegamento (45 mg ≤100 kg e 90 mg >100 kg) nas Semanas 0 e 4. Na Semana 16, 268 pacientes com

pontuação IGA ≥ 2 foram randomizados para continuar o tratamento com ustequinumabe (N=133) a cada 12 semanas (q12w) ou para iniciar o tratamento com guselcumabe (N=135) nas Semanas 16, 20 e a cada 8 semanas posteriormente. As características basais dos pacientes randomizados foram semelhantes às observadas nos VOYAGE 1 e 2.

Após randomização, o desfecho primário foi o número de visitas pós-randomização entre as Semanas 12 e 24 nas quais os pacientes alcançaram uma pontuação IGA 0/1 e apresentaram um grau de melhora ≥ 2. Os pacientes foram examinados em intervalos de quatro semanas num total de quatro visitas. Nos pacientes que responderam inadequadamente ao ustequinumabe no momento da randomização, observou-se uma melhora significativamente superior da eficácia nos pacientes que mudaram para o tratamento com guselcumabe em comparação com os pacientes que continuaram o tratamento com ustequinumabe. Entre as 12 e 24 semanas após a randomização, os pacientes em tratamento com guselcumabe alcançaram uma pontuação IGA 0/1 com grau de melhora ≥ 2 numa frequência duas vezes superior a dos pacientes em tratamento com ustequinumabe (média de 1,5 *vs.* 0,7 visitas, respectivamente, p <0,001). Adicionalmente, na 12ª semana após a randomização, uma maior proporção de pacientes em tratamento com guselcumabe, em comparação com pacientes em tratamento com ustequinumabe, alcançou uma pontuação IGA 0/1 e grau de melhora ≥ 2 (31,1% *vs.* 14,3%, respectivamente, p = 0,001) e uma resposta PASI 90 (48% *vs.* 23%, respectivamente, p <0,001). As diferenças nas taxas de resposta entre os pacientes tratados com guselcumabe e ustequinumabe foram observadas logo em 4 semanas depois da randomização (11,1% e 9,0%, respectivamente) e alcançaram o máximo em 24 semanas após a randomização (ver Figura 3). Não foram observados novos achados de segurança em pacientes que mudaram de ustequinumabe para guselcumabe.

Figura 3: Porcentagem de pacientes que alcançaram uma pontuação IGA Livre de Doença (0) ou Doença Mínima (1) e, pelo menos, um grau de melhora de 2 no IGA desde a Semana 0 até a Semana 24 por visita após randomização no NAVIGATE



- ECLIPSE

A eficácia e segurança do guselcumabe também foi investigada em um estudo duplo-cego comparado com secuquinumabe. Pacientes foram randomizados para receber guselcumabe (N=534; 100 mg na Semana 0, 4 e a cada 8 semanas posteriormente), ou secuquinumabe (N=514; 300 mg na Semana 0, 1, 2, 3, 4 e a cada 4 semanas posteriormente). A última dose foi na Semana 44 para ambos os grupos.

As características basais da doença foram consistentes em uma população com placas de psoríase moderadas a graves com uma Área de Superfície Corporal (ASC) mediana de 20%, uma pontuação PASI mediana de 18, e uma pontuação de IGA grave para 24% dos pacientes.

O guselcumabe foi superior ao secuquinumabe como mensurado pelo desfecho primário da resposta PASI 90 na Semana 48 (84,5% versus 70,0%, p<0,001). O comparativo das taxas de resposta PASI estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Taxas de Resposta PASI no estudo ECLIPSE

	Número de pacientes (%)	
	guselcumabe (N=534)	**secuquinumabe (N=514)**
Desfecho Primário		
Resposta PASI 90 na Semana 48	451 (84,5%) [a]	360 (70,0%)
Principais desfechos secundários		
Resposta PASI 75 nas Semanas 12 e 48	452 (84,6%) [b]	412 (80.2%)
Resposta PASI 75 na Semana 12	477 (89.3%) [c]	471 (91.6%)
Resposta PASI 90 na Semana 12	369 (69.1%) [c]	391 (76.1%)
Resposta PASI 100 na Semana 48	311 (58.2%) [c]	249 (48.4%)

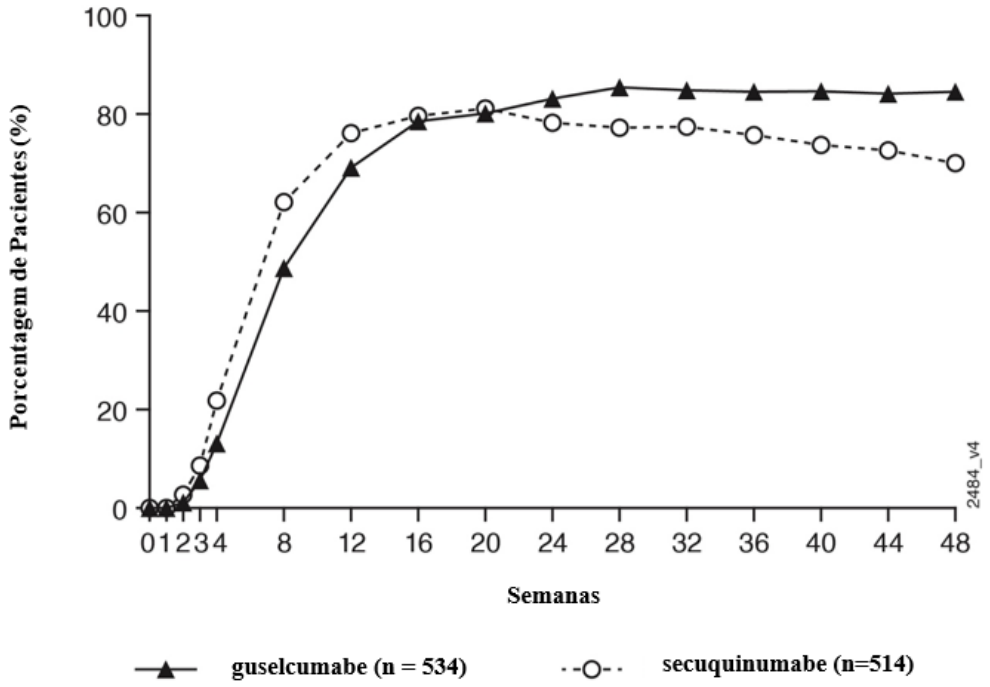
[a] p < 0,001 para superioridade

[b] p < 0,001 para não inferioridade, p=0,062 para superioridade

[c] teste estatístico formal não foi realizado

Taxas de resposta PASI 90 do guselcumabe e secuquinumabe até Semana 48 estão apresentadas na Figura 4.

Figura 4: Porcentagem de pacientes que alcançou resposta PASI 90, até a Semana 48, por visita (Pacientes randomizados na Semana 0) no estudo ECLIPSE



- Estudo controlado por placebo com caneta aplicadora preenchida - ORION

ORION avaliou a eficácia, segurança, farmacocinética, imunogenicidade, usabilidade e aceitabilidade do guselcumabe administrado com a caneta aplicadora preenchida. Neste estudo, 78 indivíduos foram randomizados para receber TREMFYA® (100 mg nas Semanas 0 e 4 e então a cada 8 semanas) ou placebo. As características basais dos indivíduos randomizados foram comparáveis àquelas observadas na VOYAGE 1 e VOYAGE 2. Os objetivos primários foram a proporção de indivíduos que atingiram uma pontuação IGA de 0 ou 1 na Semana 16 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta PASI 90 na Semana 16. Os objetivos secundários incluíram a proporção de indivíduos que atingiram uma pontuação IGA 0 na Semana 16 e a proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta do PASI 100 na Semana 16.

Uma proporção significativamente maior de indivíduos no grupo guselcumabe alcançou uma pontuação IGA de 0 ou 1 ou uma resposta PASI 90 na Semana 16 (80,6% e 75,8%, respectivamente, p <0,001 para ambos os parâmetros) do que no grupo placebo (0% para ambos desfechos). A proporção de indivíduos que alcançaram uma pontuação IGA 0 na Semana 16 foi significativamente maior no grupo guselcumabe em comparação ao grupo placebo (56,5% vs. 0%; p <0,001). A proporção de indivíduos que alcançaram uma resposta PASI 100 na Semana 16 foi significativamente maior no grupo guselcumabe em comparação ao grupo placebo (50,0% vs. 0%; p <0,001).

Experiência dos Pacientes

A experiência do paciente com a caneta aplicadora preenchida foi avaliada em uma escala de 0 (pior) a 10 (melhor) usando um Questionário de Avaliação de Autoinjeção validado (QAAV), com base nas respostas dos indivíduos em 6 domínios (sentimentos sobre injeções, autoimagem, autoconfiança, reações a dor e de pele durante ou após a injeção, facilidade de uso do dispositivo de auto-injeção e satisfação com a auto-injeção) nas Semanas 0, 4 e 12. Na Semana 12, a pontuação média de "Satisfação com Autoinjeção" foi 9,18 (com 10 indicando "Muito Satisfeito") e a pontuação média para "Facilidade de Uso" foi 9,24 (com 10 indicando "Muito Fácil"). As pontuações médias para os demais domínios na Semana 12 variaram de 8,43 a 9,84.

Artrite Psoriásica (AP)

A segurança e a eficácia de **TREMFYA®** foram avaliadas em 1120 pacientes em 2 estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (DISCOVER 1 e DISCOVER 2) em pacientes adultos com AP ativa (≥ 3 articulações inchadas, ≥ 3 articulações sensíveis e um nível de proteína C reativa (PCR) de ≥ 0,3 mg/dL no DISCOVER 1 e ≥ 5 articulações inchadas, ≥ 5 articulações sensíveis e um nível de PCR de ≥ 0,6 mg/dL no DISCOVER 2) que apresentaram resposta inadequada a tratamentos padrão (por exemplo, MMCDs sintéticos convencionais [MMCDsc]), apremilaste ou medicamentos antiinflamatórios não esteroides [AINEs]). Os pacientes desses estudos apresentavam um diagnóstico de AP há pelo menos 6 meses, com base nos critérios de Classificação para Artrite Psoriásica (CASPAR), e uma duração mediana da AP de 4 anos no período basal.

No DISCOVER 1, aproximadamente 30% dos pacientes haviam sido tratados anteriormente com até 2 agentes anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNFα), enquanto, no DISCOVER 2, todos os pacientes eram virgens de tratamento com medicamento biológico. Não há dados de eficácia e segurança do produto em indivíduos previamente tratados com MMCDs biológicos, com exceção de agentes anti-TNFα. Aproximadamente 58% dos pacientes de ambos os estudos tiveram uso concomitante de metotrexato (MTX). Pacientes com subtipos diferentes de AP foram incluídos em ambos os estudos, incluindo artrite poliarticular com a ausência de nódulos reumatoides (40%), espondilite com artrite periférica (30%), artrite periférica assimétrica (23%), envolvimento interfalangeano distal (7%) e artrite mutilante (1%). No período basal, mais de 65% e 42% dos pacientes apresentavam entesite e dactilite, respectivamente, e mais de 75% apresentavam envolvimento cutâneo da psoríase de ≥ 3% da Área de Superfície Corporal (ASC).

O DISCOVER 1 avaliou 381 pacientes que foram tratados com placebo subcutâneo (SC), 100 mg de **TREMFYA®** SC nas Semanas 0 e 4 e posteriormente a cada 8 semanas () ou 100 mg de **TREMFYA®** SC a cada 4 semanas . O DISCOVER 2 avaliou 739 pacientes que foram tratados com placebo SC, 100 mg de **TREMFYA®** SC nas Semanas 0 e 4 e posteriormente a cada 8 semanas () ou 100 mg de **TREMFYA®** SC a cada 4 semanas (. O desfecho primário em ambos os estudos foi a porcentagem de pacientes com a obtenção de uma resposta ACR20 na Semana 24.

- Resposta Clínica

Em ambos os estudos, os pacientes tratados com 100 mg a cada 8 semanas ou 100 mg a cada 4 semanas de **TREMFYA®** demonstraram uma maior resposta clínica, incluindo ACR20, ACR50 e ACR70, em comparação ao placebo na Semana 24 (Tabelas 6 e 7). Respostas semelhantes foram observadas, independentemente da exposição anterior a anti-TNFα (DISCOVER 1) e do uso concomitante de MMCDs sintéticos convencionais (DISCOVER 1 e DISCOVER 2). Adicionalmente, em ambos os estudos, o exame da idade, sexo, raça, peso corporal e tratamento anterior com MMCDs sintéticos convencionais não identificou diferenças na resposta ao **TREMFYA®** entre esses subgrupos.

Tabela 6: Percentual de Pacientes com Respostas do ACR no DISCOVER 1

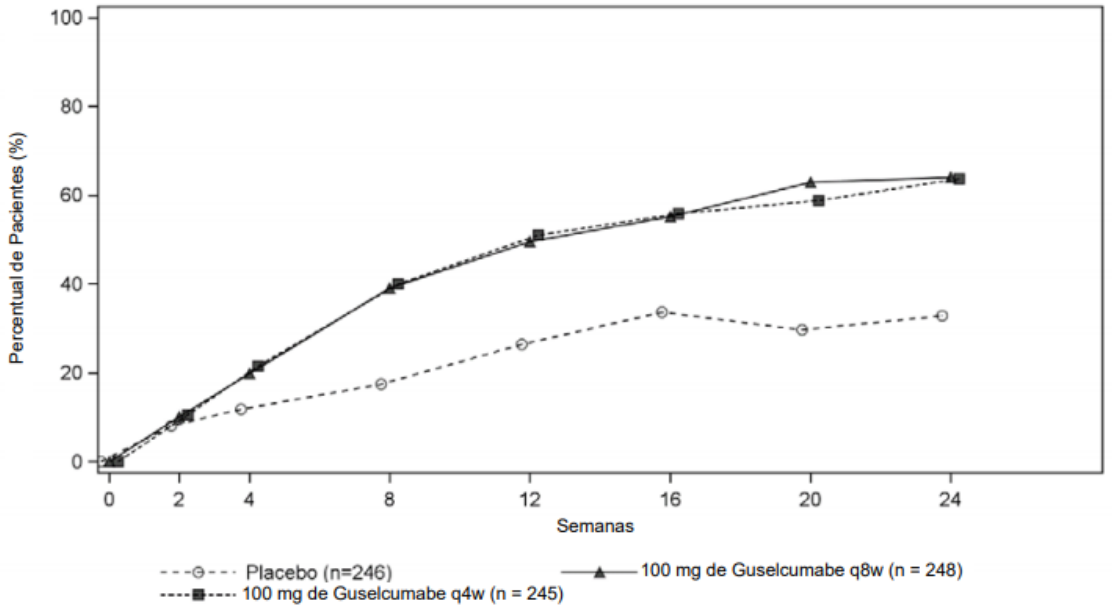
	Placebo (N = 126)	100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas (N = 127)		100 mg de **TREMFYA®** a cada 4 semanas (N = 128)	
	Taxa de Resposta	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Resposta ACR 20					
Semana 16	25%	52%	27 (15, 38)	60%	35 (24, 46)
Semana 24	22%	52%	30 (19, 41)	59%	37 (26, 48)
Resposta ACR 50					
Semana 16	13%	23%	9 (0, 19)	27%	14 (4, 23)
Semana 24	9%	30%	21 (12, 31)	36%	27 (18, 37)
Resposta ACR 70					
Semana 24	6%	12%	6,4 (-0,3, 13)	20%	15 (7, 23)

Tabela 7: Percentual de Pacientes com Respostas do ACR no DISCOVER 2

	Placebo (N = 246)	100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas (N = 248)		100 mg de **TREMFYA®** a cada 4 semanas (N = 245)	
	Taxa de Resposta	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)	Taxa de Resposta	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Resposta ACR 20					
Semana 16	34%	55%	22 (13, 30)	56%	22 (14, 31)
Semana 24	33%	64%	31 (23, 40)	64%	31 (22, 39)
Resposta ACR 50					
Semana 16	9%	29%	19 (13, 26)	21%	12 (5, 18)
Semana 24	14%	32%	17 (10, 24)	33%	19 (12, 26)
Resposta ACR 70					
Semana 24	4%	19%	15 (9, 20)	13%	9 (4, 14)

No DISCOVER 2, uma maior resposta ACR 20 foi observada em ambos os grupos de dose de **TREMFYA®**, em comparação ao grupo de placebo, já na Semana 4 e a diferença entre os tratamentos continuou a aumentar ao longo do tempo até a Semana 24 (Figura 5).

Figura 5: Pacientes que Alcançaram uma Resposta ACR 20 por Visita Até a Semana 24 no DISCOVER 2



As melhoras nos componentes dos critérios de resposta do ACR são mostradas na Tabela 8.

Tabela 8: Alteração média em relação ao Período Basal nas Pontuações de Componentes do ACR nas Semanas 16 e 24

	DISCOVER 1			**DISCOVER 2**		
		TREMFYA®			**TREMFYA®**	
	Placebo (N = 126)	100 mg a cada 8 semanas (N = 127)	100 mg a cada 4 semanas (N = 128)	Placebo N = 246	100 mg a cada 8 semanas (N = 248)	100 mg a cada 4 semanas (N = 245)
Nº. de Articulações Inchadas						
Período Basal	10,1	10,9	8,6	12,3	11,7	12,9
Alteração média na Semana 16	-4,2	-7,3	-5,8	-5,8	-7,2	-7,5
Alteração média na Semana 24	-5,1	-7,3	-5,7	-6,4	-8,1	-8,8
Nº. de Articulações Sensíveis						
Período Basal	19,8	20,2	17,7	21,6	19,8	22,4
Alteração média na Semana 16	-4,5	-10,2	-8,7	-6,8	-9,0	-9,9
Alteração média na Semana 24	-6,8	-10,5	-9,2	-5,0	-9,0	-10,0
Avaliação de Dor do Paciente						
Período Basal	5,8	6,0	5,9	6,3	6,3	6,2
Alteração média na Semana 16	-0,8	-1,7	-2,0	-0,9	-2,2	-1,9
Alteração média na Semana 24	-0,7	-2,2	-2,4	-1,1	-2,5	-2,4
Avaliação Global do Paciente						
Período Basal	6,1	6,5	6,4	6,5	6,5	6,4
Alteração média na Semana 16	-1,0	-2,0	-2,1	-1,0	-2,3	-2,0
Alteração média na Semana 24	-0,9	-2,5	-2,6	-1,2	-2,5	-2,4
Avaliação Global do Médico						
Período Basal	6,3	6,2	6,2	6,7	6,6	6,6
Alteração média na Semana 16	-1,9	-2,9	-3,5	-2,1	-3,5	-3,3
Alteração média na Semana 24	-2,2	-3,5	-3,9	-2,5	-3,8	-3,9
Índice de Incapacidade (HAQ-DI)						

Período Basal	1,2	1,2	1,1	1,3	1,3	1,2
Alteração média na Semana 16	-0,1	-0,3	-0,3	-0,1	-0,3	-0,4
Alteração média na Semana 24	-0,1	-0,3	-0,4	-0,2	-0,4	-0,4
PCR (mg/mL)						
Período Basal	1,4	1,6	1,1	2,1	2,0	1,8
Alteração média na Semana 16	-0,2	-0,6	-0,5	-0,6	-1,0	-1,0
Alteração média na Semana 24	-0,0	-0,7	-0,5	-0,5	-1,1	-1,0

Em pacientes com envolvimento cutâneo da psoríase de ≥ 3% da ASC e uma pontuação da Avaliação Global do Investigador (IGA) de ≥ 2 no período basal entre ambos os estudos, uma maior proporção de pacientes em ambos os grupos de dose de **TREMFYA®** obteve uma resposta da psoríase na Semana 24, definida como uma IGA de 0 (sem lesões) ou 1 (lesões mínimas) e uma redução de pontuação ≥ 2 em relação ao período basal, em comparação ao grupo de placebo, entre os estudos na Semana 24. No DISCOVER 1, as respostas foram de 57%, 75% e 15% para os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas, 100 mg de **TREMFYA®** a cada 4 semanas e placebo, respectivamente. No DISCOVER 2, as respostas foram de 71%, 69% e 19% para os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas, 100 mg de TREMFYA® a cada 4 semanas e placebo, respectivamente.

Entesite e dactilite foram avaliadas com base em dados agrupados do DISCOVER 1 e do DISCOVER 2. Entre os pacientes com dactilite no período basal, uma maior proporção de pacientes em ambos os grupos de 100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas e 100 mg de **TREMFYA®** a cada 4 semanas (59% e 64%, respectivamente) obteve resolução da dactilite na Semana 24 em comparação ao grupo de placebo (42%). Entre os pacientes com entesite no período basal, uma maior proporção de pacientes tanto no grupo de 100 mg a cada 8 semanas quanto no grupo de 100 mg a cada 4 semanas de **TREMFYA®** (50% e 45%, respectivamente) obteve resolução da entesite na Semana 24 em comparação ao grupo de placebo (29%).

- Resposta Radiográfica

No DISCOVER 2, a progressão do dano estrutural foi medida radiograficamente e expressada como a alteração média em relação ao período basal na pontuação modificada total de van der Heijde-Sharp (vdH-S) na Semana 24. **TREMFYA®** a cada 4 semanas inibiu a progressão do dano estrutural, em comparação ao placebo, na Semana 24. **TREMFYA®** a cada 8 semanas não demonstrou inibição estatisticamente significativa do dano estrutural, em comparação ao placebo, na Semana 24. Esses resultados são mostrados na Tabela 9.

Tabela 9: Alteração em relação ao período basal na pontuação vdH-S na Semana 24

	N	Alteração média em relação ao período basal na pontuação vdH-S na Semana 24	Diferença em Relação ao Placebo (IC de 95%)
Placebo	246	0,95	-
TREMFYA® a cada 4 semanas	245	0,29	-0,66 (-1,13, -0,20)
TREMFYA® a cada 8 semanas	248	0,52	-0,43 (-0,90, 0,03)

O benefício observado com o regime posológico de guselcumabe a cada 4 semanas na inibição da progressão radiográfica (ou seja, menor alteração média em relação ao período basal na pontuação total de vdH-S modificado no grupo a cada 4 semanas versus placebo) foi mais pronunciada em pacientes com múltiplos fatores de risco de base para progressão do dano articular (por exemplo, alto valor de proteína C reativa, alto número de articulações com erosões).

- Função Física

Os pacientes tratados com **TREMFYA®** em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora média em relação ao período basal na função física, em comparação aos pacientes tratados com placebo, conforme avaliada pelo Questionário de Avaliação de Saúde-Índice de Incapacidade (HAQ-DI), nas Semanas 16 e 24. Em ambos os estudos, a proporção de respondedores do HAQ-DI (melhora de ≥ 0,35 na pontuação do HAQ-DI) foi maior em ambos os grupos de dose de **TREMFYA®**, em comparação ao placebo, nas semanas 16 e 24.

- Outros Resultados Relacionados à Saúde

Na Semana 24, os pacientes em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora em relação ao período basal na Escala de *Physical Component Summary* (PCS) do SF-36 (Short Form-36), com uma melhora numérica (não estatisticamente significativa) na Escala de *Mental Component Summary* (MCS) do SF-36 , em comparação ao placebo. Na Semana 24, houve evidências consistentes de efeito nos domínios de funções físicas, papel físico, dor corporal, saúde geral, funções sociais e vitalidade, mas não nos domínios de papel emocional e saúde mental. Os pacientes em ambos os grupos de dose de 100 mg de **TREMFYA®** a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, tanto no DISCOVER 1 quanto no DISCOVER 2, mostraram uma maior melhora, em comparação ao placebo, na fadiga medida com a FACIT-fadiga na Semana 24.

Referências bibliográficas

1. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):405-417.

2. Langley RG, Tsai TF, Flavin S, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. Br J Dermatol. 2017 Jun 21.

3. Reich K, Armstrong AW, Foley P, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar;76(3):418-431.

4. Ferris LK, Ott E, Jiang J, et al. Efficacy and safety of guselkumab, administered with a novel patient-controlled injector (One-Press), for moderate-to-severe psoriasis: results from the phase 3 ORION study. J Dermatolog Treat. 2019 Mar 19:1-8.

5. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2020. 395(10230):1126-1136.

6. Reich K, Armstrong AW, Langley, RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomized controlled trial. Lancet. 2019 August 08.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

O guselcumabe é um anticorpo monoclonal (mAb) humano de IgG1λ que se liga de forma seletiva à proteína interleucina 23 (IL-23) com alta especificidade e afinidade. IL-23, uma citocina reguladora, afeta a diferenciação, expansão e sobrevida dos subgrupos de células

T (por exemplo, células Th17 e células Tc17) e subgrupos de células imunes inatas, que representam fontes de citocinas efetoras, incluindo IL-17A, IL-17F e IL-22 que causam doença inflamatória. Em humanos, o bloqueio seletivo de IL-23 demonstrou normalizar a produção destas citocinas.

Os níveis de IL-23 são elevados na pele de pacientes com psoríase em placa. Em modelos in vitro, guselcumabe demonstrou inibir a bioatividade de IL-23 por meio do bloqueio de sua interação com o receptor de IL-23 da superfície celular, interrompendo a sinalização, ativação e cascatas de citocina mediadas por IL-23. O guselcumabe exerce efeitos clínicos na psoríase em placa por meio do bloqueio da via da citocina IL-23.

Efeitos farmacodinâmicos

Em um estudo de Fase 1, o tratamento com guselcumabe resultou na expressão reduzida dos genes da via IL-23/Th17 e dos perfis de expressão de gene associado à psoríase, conforme demonstrado por meio das análises de mRNA obtidas a partir de biópsias de pele lesionada de indivíduos com psoríase na Semana 12 em comparação com o basal. No mesmo estudo de Fase 1, o tratamento com guselcumabe resultou na melhora de medidas histológicas de psoríase na Semana 12, incluindo reduções na espessura da epiderme e densidade das células T. Além disso, em estudos de Fase 2 e Fase 3, de psoríase em placa, foram observados níveis séricos reduzidos de IL-17A, IL-17F e IL-22 em pacientes tratados com guselcumabe em comparação com placebo. Estes resultados são compatíveis com o benefício clínico observado com o tratamento com guselcumabe na psoríase em placa.

Em pacientes com artrite psoriásica nos estudos de Fase 3, os níveis séricos de proteínas C reativas da fase aguda, amilóide A sérica e IL-6 e citocinas efetoras Th17 IL-17A, IL-17F e IL-22 foram elevadas no período basal. Guselcumabe diminuiu os níveis dessas proteínas dentro de 4 semanas após o início do tratamento. O guselcumabe reduziu ainda mais os níveis dessas proteínas na Semana 24 em comparação à linha de base e também ao placebo.

Propriedades Farmacocinéticas

- Absorção

Após uma injeção subcutânea única de 100 mg em indivíduos saudáveis, guselcumabe atingiu uma média (± DP) concentração sérica máxima ($C_{máx}$) de 8,09 ± 3,68 mcg/mL em aproximadamente 5,5 dias após a dose.

Concentrações séricas de guselcumabe no estado de equilíbrio foram atingidas na Semana 20 após administrações subcutâneas de 100 mg de guselcumabe nas Semanas 0 e 4, e a cada 8 semanas posteriormente. A média (± DP) das concentrações séricas mínimas de guselcumabe no estado de equilíbrio obtidas em dois estudos de Fase 3 foi de 1,15 ± 0,73 mcg/mL e 1,23 ± 0,84 mcg/mL. As concentrações séricas de guselcumabe não pareceram se acumular com o passar do tempo quando administrado por via subcutânea a cada 8 semanas.

A farmacocinética do guselcumabe em indivíduos com artrite psoriásica foi semelhante à dos indivíduos com psoríase. Após a administração subcutânea de 100 mg de guselcumabe nas Semanas 0, 4 e posteriormente a cada 8 semanas, a concentração média de guselcumabe no estado de equilíbrio estável foi também de aproximadamente 1,2 mcg/mL. Após a administração subcutânea de 100 mg de guselcumabe a cada 4 semanas, a concentração média sérica mínima de guselcumabe no estado de equilíbrio estável foi de aproximadamente 3,8 mcg/mL.

A biodisponibilidade absoluta de guselcumabe após uma injeção subcutânea única de 100 mg foi estimada como sendo de aproximadamente 49% em indivíduos saudáveis.

- Distribuição

O volume médio de distribuição durante a fase terminal (Vz) após uma administração intravenosa única em indivíduos saudáveis variou entre aproximadamente 7 a 10 L (98 a 123 mL/kg) entre os estudos.

- Metabolismo

A via exata por meio da qual o guselcumabe é metabolizado não foi caracterizada. Como um anticorpo monoclonal humano de IgG, espera-se que guselcumabe seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por meio das vias catabólicas da mesma forma que as IgG endógenas.

- Eliminação

A depuração (CL) sistêmica média após uma administração intravenosa única em indivíduos saudáveis variou de 0,288 a 0,479 L/dia (3,6 a 6,0 mL/dia/kg) entre os estudos.

A meia-vida média ($T_{1/2}$) de guselcumabe foi de aproximadamente 17 dias em indivíduos saudáveis e aproximadamente 15 a 18 dias em indivíduos com psoríase em placas entre os estudos.

As análises farmacocinéticas da população indicaram que o uso concomitante de AINEs, corticosteróides orais e MMCDs sintéticos convencionais, como o metotrexato, não afetou a depuração do guselcumabe.

- Linearidade da dose

A exposição sistêmica de guselcumabe ($C_{máx}$ e AUC) aumentou de forma aproximadamente proporcional à dose após uma única injeção subcutânea em doses que variam de 10 mg a 300 mg em indivíduos saudáveis ou indivíduos com psoríase em placa.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de guselcumabe em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- Idosos

Nenhum estudo específico foi conduzido com pacientes idosos. Dos 1384 indivíduos com psoríase em placa expostos ao **TREMFYA®** nos estudos clínicos de Fase 3 e incluídos na análise farmacocinética populacional, 70 indivíduos tinham 65 anos de idade ou mais, incluindo 4 pacientes de 75 anos de idade ou mais. Dos 746 pacientes com artrite psoriásica expostos ao guselcumabe em estudos clínicos de Fase 3, um total de 38 pacientes tinha 65 anos ou mais e nenhum paciente tinha 75 anos ou mais.

As análises farmacocinéticas da população em pacientes com psoríase em placa e artrite psoriárica não indicaram alterações aparentes na CL/F estimada em indivíduos ≥ 65 anos de idade em comparação com indivíduos < 65 anos de idade, sugerindo que nenhum ajuste de dose é necessário para pacientes idosos.

- Insuficiência renal e hepática

Nenhum estudo específico foi conduzido para determinar o efeito da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do guselcumabe. É esperado que a eliminação renal de guselcumabe na forma inalterada, sendo um mAb IgG, seja baixa e de importância menor; do

mesmo modo, não é esperado que a insuficiência hepática influencie a eliminação de guselcumabe, dado que os mAbs IgG são eliminados principalmente por catabolismo intracelular.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para os humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento pré e pós-natal.

Nos estudos de toxicidade de dose repetida realizados em macacos *cynomolgus*, guselcumabe foi bem tolerado através das vias de administração intravenosa e subcutânea. Uma dose subcutânea semanal de 50 mg/kg administrada em macacos deu origem a valores de exposição (AUC) e C_{max} que foram, pelo menos, 49 vezes e > 200 vezes superiores, respectivamente, aos medidos no estudo de farmacocinética clínica humana. Adicionalmente, não foi observada imunotoxicidade adversa nem efeitos cardiovasculares de farmacologia de segurança durante a realização dos estudos de toxicidade de dose repetida ou dos estudos de farmacologia de segurança cardiovascular direcionados para macacos *cynomolgus*.

Não foram observadas alterações pré-neoplásicas nas avaliações histopatológicas de animais tratados durante um período de até 24 semanas, ou após o período de recuperação de 12 semanas durante o qual o fármaco era detectável no soro.

Carcinogenicidade e Mutagenicidade

Não foram realizados estudos de mutagenicidade e carcinogenicidade com guselcumabe.

Lactação

Não foi possível detectar o guselcumabe no leite materno de macacos *cynomolgus*, numa medição pós-natal ao dia 28.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes e por pacientes com infecções ativas clinicamente importantes (por exemplo, tuberculose ativa, vide “Advertências e Precauções”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Rastreabilidade

A fim de melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e número de lote do medicamento administrado devem ser rigorosamente registrados.

Infecções

Guselcumabe pode aumentar o risco de infecção. O tratamento com guselcumabe não deve ser iniciado em pacientes com qualquer infecção ativa clinicamente importante até que a infecção se resolva ou seja adequadamente tratada.

Pacientes tratados com **TREMFYA®** devem ser instruídos a buscarem aconselhamento médico caso ocorram sinais ou sintomas de infecção crônica ou aguda clinicamente importante. Se um paciente desenvolver uma infecção clinicamente importante ou grave ou não estiver respondendo ao tratamento padrão, monitorar o paciente atentamente e descontinuar guselcumabe até que a infecção se resolva.

Avaliação pré-tratamento para tuberculose

Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose (TB). Os pacientes que receberem guselcumabe devem ser monitorados para sinais e sintomas de TB ativa durante e depois do tratamento. O tratamento anti-TB deve ser considerado antes de iniciar o tratamento em pacientes com histórico de TB latente ou ativa nos quais não seja possível confirmar um ciclo de tratamento adequado.

Hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas no cenário de pós-comercialização (vide seção "9. REAÇÕES ADVERSAS"). Alguns casos de hipersensibilidade sérios ocorreram vários dias após o tratamento com guselcumabe, incluindo casos com urticária e dispneia. Caso ocorra uma reação de hipersensibilidade grave, a administração de **TREMFYA®** deve ser descontinuada imediatamente e deve ser iniciada terapia apropriada.

Elevações da transaminase hepática

Nos estudos clínicos de artrite psoriásica, foi observado um aumento na incidência de elevações das enzimas hepáticas em pacientes tratados com guselcumabe a cada 4 semanas comparado com pacientes tratados com guselcumabe a cada 8 semanas ou placebo (vide seção "9. REAÇÕES ADVERSAS").

Ao prescrever **TREMFYA®** a cada 4 semanas para artrite psoriásica, é recomendado avaliar as enzimas hepáticas no início do tratamento e, posteriormente, de acordo com o manejo de rotina do paciente. Se aumentos de ALT ou AST forem observados e houver suspeita de lesão hepática induzida por drogas, o tratamento deve ser temporariamente interrompido até que esse diagnóstico seja excluído.

Imunizações

Antes de iniciar o tratamento com **TREMFYA®**, a conclusão de todas as imunizações apropriadas deve ser considerada de acordo com as atuais diretrizes de imunização. Vacinas vivas não devem ser usadas concomitantemente em pacientes tratados com guselcumabe. Não há dados disponíveis quanto à resposta a vacinas vivas ou inativas.

Antes da administração de vacinas virais vivas ou bacterianas vivas, o tratamento deve ser interrompido durante, pelo menos, 12 semanas após a última dose, podendo ser retomado, no mínimo, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar a bula da vacina específica para obter informações adicionais e orientação acerca da utilização concomitante com agentes imunossupressores pós-vacinação.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

TREMFYA® não tem nenhuma ou desprezível influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Gravidez, Lactação e Fertilidade

- Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante, pelo menos, 12 semanas após o tratamento.

- Gravidez

Não há dados sobre a utilização de guselcumabe em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (vide "Dados de segurança pré-clínicos"). Como medida de precaução, deve-se evitar a utilização de **TREMFYA®** durante a gravidez.

- Lactação

Não é conhecido se o guselcumabe é excretado no leite humano. Uma vez que as imunoglobulinas são excretadas no leite humano, o risco para o lactente não pode ser excluído. Deve ser tomada uma decisão para a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapia com **TREMFYA®**, levando em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia com **TREMFYA®** para a mulher. Ver seção Dados de segurança pré-clínicos para obter informações sobre a excreção de guselcumabe no leite animal (macaco *cynomolgus*).

- Fertilidade

O efeito de **TREMFYA®** na fertilidade humana não foi avaliado. Estudos em animais não indicaram efeitos prejudiciais diretos ou indiretos na fertilidade (vide "Dados de segurança pré-clínicos").

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Medicamentos imunossupressores podem ativar focos primários de tuberculose. Os médicos que acompanham pacientes sob imunossupressão devem estar alertas quanto à possibilidade de surgimento de doença ativa, tomando, assim, todos os cuidados para o diagnóstico precoce e tratamento.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações com substratos CYP450

Em um estudo de Fase 1 em indivíduos com psoríase em placas moderada a grave, as alterações nas exposições sistêmicas ($C_{máx}$ e AUC_{inf}) de midazolam, S-varfarina, omeprazol, dextrometorfano e cafeína após uma única dose de guselcumabe não foram clinicamente relevantes, indicando que as interações medicamentosas entre guselcumabe e substratos de várias enzimas CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP1A2) são improváveis. Não há necessidade de ajuste de dose ao coadministrar guselcumabe e substratos da CYP450.

Terapia imunossupressora ou fototerapia concomitante

Nos estudos de psoríase, a eficácia e segurança de guselcumabe em combinação com imunossupressores, incluindo biológicos ou fototerapia não foram avaliadas. Em estudos de artrite psoriásica, o uso concomitante de MTX não pareceu influenciar a segurança nem a eficácia de **TREMFYA®**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), protegido da luz. Não congelar. Não agitar. Armazenar na embalagem original até o momento do uso.

Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto Físico

TREMFYA® é uma solução transparente, incolor a amarelo-clara, essencialmente livre de material particulado visível com um pH de aproximadamente 5,8.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

TREMFYA® é indicado para uso sob a orientação e supervisão de um médico especializado no diagnóstico e tratamento das condições nas quais **TREMFYA®** é indicado.

Dose – Adultos (18 anos ou mais)

Psoríase em placas

A dose recomendada de **TREMFYA®** é de 100 mg por injeção subcutânea na semana 0 e na semana 4, seguida de doses de manutenção a cada 8 semanas.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta após 16 semanas de tratamento.

Artrite Psoriásica

TREMFYA® é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada é de 100 mg na Semana 0, Semana 4 e, posteriormente, a cada 8 semanas. Para pacientes com alto risco de dano articular de acordo com o julgamento médico, a dose de 100 mg a cada 4 semanas pode ser considerada (vide "Resultados de Eficácia").

TREMFYA® pode ser administrado sozinho ou em combinação com um medicamento antirreumático modificador do curso da doença (MMCD) sintético convencional (por exemplo, metotrexato).

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta após 24 semanas de tratamento.

Modo de Administração

Uso subcutâneo. Se possível, devem ser evitadas as áreas da pele com psoríase como locais de injeção.

Após treinamento apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os pacientes podem injetar **TREMFYA®** se o médico considerar adequado. No entanto, o médico deve assegurar um acompanhamento clínico adequado dos pacientes. Os pacientes devem ser instruídos a injetar a quantidade total de **TREMFYA®** de acordo com as Instruções de Uso incluídas nesta seção.

Para instruções sobre o modo de preparação do medicamento antes da administração, veja a seção de precauções especiais para descarte e manuseio, e a seção de Instruções de Uso.

Precauções especiais para descarte e manuseio

Após retirar a caneta aplicadora preenchida da geladeira, mantenha a caneta aplicadora preenchida dentro da embalagem e deixe atingir a temperatura ambiente aguardando 30 minutos antes de injetar **TREMFYA®**. A caneta aplicadora preenchida não deve ser agitada.

Antes da utilização, recomenda-se efetuar uma inspeção visual da caneta aplicadora preenchida. A solução deve ser límpida, incolor a amarelo clara e pode conter algumas pequenas partículas brancas ou translúcidas. **TREMFYA®** não deve ser utilizado se a solução estiver turva ou com alteração da coloração ou se contiver partículas grandes.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduo deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Populações especiais

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de **TREMFYA®** em crianças e adolescentes menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

- Idosos

Nenhum ajuste de dose é requerido (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

Há informações limitadas em indivíduos com mais de 65 anos de idade e informações muito limitadas em indivíduos com mais de 75 anos de idade (vide "Propriedades Farmacocinéticas").

- Insuficiência renal ou hepática

TREMFYA® não foi estudado nessa população de pacientes. Nenhuma recomendação de dose pode ser feita. Para maiores informações na

eliminação de guselcumabe, vide “Propriedades Farmacocinéticas”.

INSTRUÇÕES DE USO

Caneta aplicadora preenchida

DISPOSITIVO DE USO ÚNICO

Importante

O médico é responsável por decidir se o paciente ou um cuidador poderá aplicar as injeções de **TREMFYA®** em casa, após receber treinamento sobre o modo correto de preparar e injetar **TREMFYA®** usando a caneta aplicadora preenchida antes de tentar a injeção.

Leia estas Instruções para uso antes de usar a caneta aplicadora preenchida de **TREMFYA®** e a cada vez que tiver uma nova administração. Podem haver novas informações. Converse com seu paciente sobre sua condição médica e seu tratamento. Leia também a bula do Paciente com cuidado antes de iniciar a injeção e discuta quaisquer perguntas que o paciente possa ter.

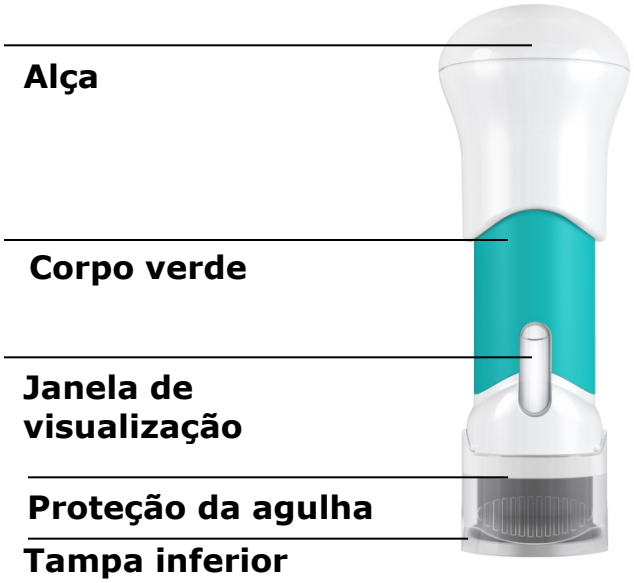
Informação de armazenamento

Armazenar na geladeira de 2º a 8ºC. **Não congelar**.

Mantenha TREMFYA® e todos os medicamentos fora do alcance das crianças.

Não agite a caneta aplicadora preenchida em momento algum.

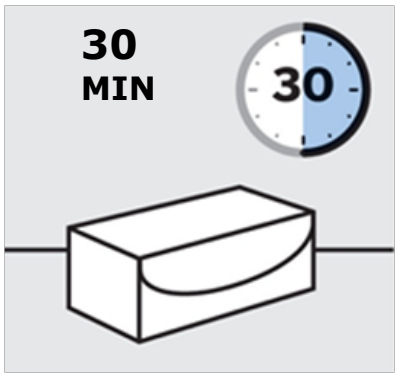
Caneta aplicadora preenchida



Você vai precisar destes suprimentos:

- **1 algodão higienizante ou compressa gaze embebidos em álcool**
- **1 bola de algodão** ou **compressa de gaze**
- **1 curativo adesivo**
- **1 recipiente para objetos cortantes** (vide Etapa 3)

1. Preparo para injeção



Inspecione o cartucho

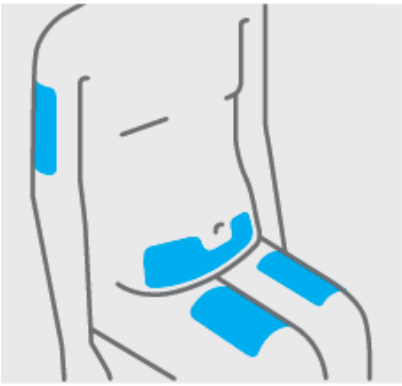
Remova o cartucho com a caneta aplicadora preenchida da geladeira. Mantenha a caneta aplicadora preenchida no cartucho e deixe-o sobre uma superfície plana à temperatura ambiente por **pelo menos 30 minutos** antes do uso.

Não aqueça de maneira alguma.

Verifique a data de validade ('VAL') no cartucho.

Não use se a data de validade estiver vencida.

Não prossiga com a injeção se a embalagem estiver violada.



Escolha o local da injeção

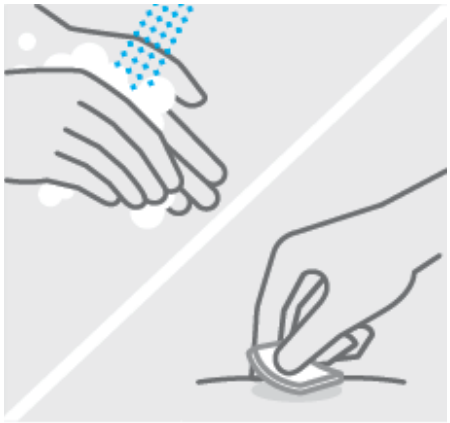
Selecione as seguintes áreas para injeção:

- **Frente das coxas** (recomendado)
- Região inferior do abdômen

  Não use a área de 5 centímetros ao redor do umbigo.
- Parte de trás dos braços.

Não injetar na pele se estiver edemaciada, machucada, vermelha, escamosa ou dura.

Não injetar em áreas com cicatrizes ou estrias.

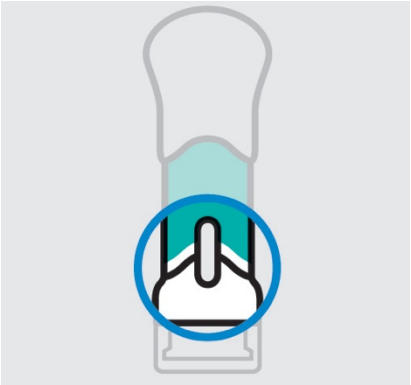


Limpe o local da injeção

Lave bem suas mãos com sabão e água morna.

Limpe o local de injeção escolhido com um algodão higienizante ou compressa de gaze embebidos em álcool e deixe secar.

Não toque, ventile ou assopre no local da injeção depois de limpá-lo.



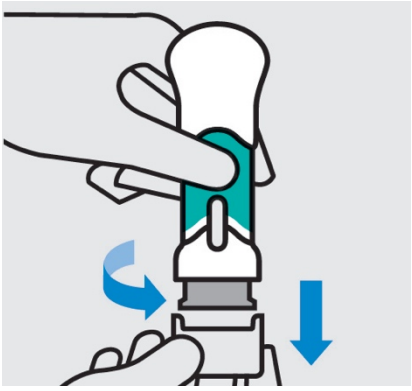
Inspecione o líquido

Retire a caneta aplicadora preenchida do cartucho.

Verifique o líquido na janela de visualização. Este deve ser incolor a amarelo-claro e pode conter pequenas partículas brancas ou claras. Você também poderá ver uma ou mais bolhas de ar. Isso é normal.

Não injetar se o líquido estiver turvo ou descolorido ou se tiver partículas grandes.

2. Injetar TREMFYA® usando a caneta aplicadora preenchida



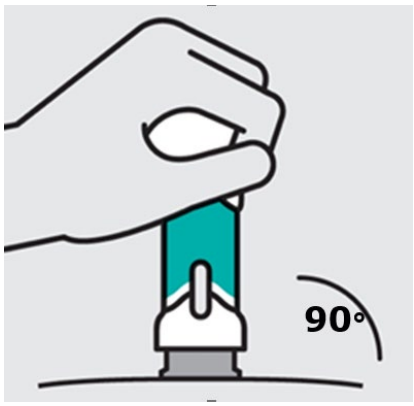
Rotacione e puxe a tampa inferior

Sempre mantenha as mãos afastadas da proteção da agulha após a remoção da tampa inferior.

Injetar dentro de 5 minutos após remover a tampa inferior.

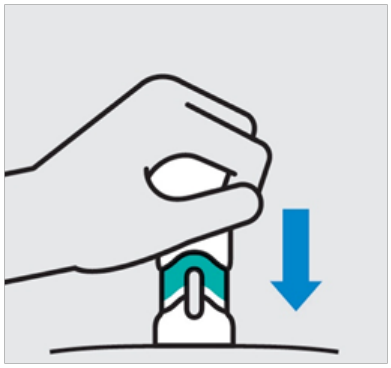
Não coloque a tampa inferior de volta, pois isso pode danificar a agulha.

Não use a caneta aplicadora preenchida de **TREMFYA®** se cair.



Posicione na superfície da pele

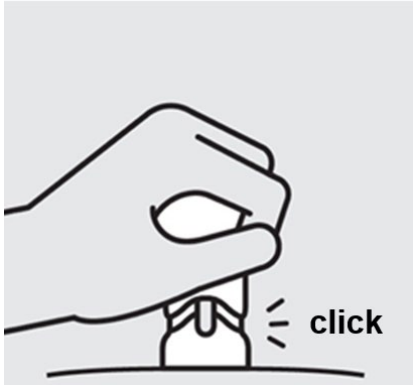
Posicione a caneta aplicadora preenchida diretamente sobre a pele (cerca de 90 graus em relação ao local da injeção).



Empurre a alça diretamente para baixo

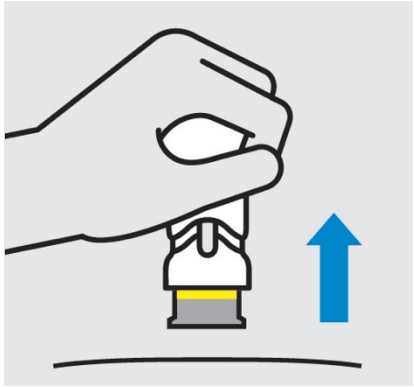
Medicação injeta quando você empurra. Faça isso a uma velocidade que seja confortável para você.

Não levante a caneta aplicadora preenchida durante a injeção. A proteção da agulha será bloqueada e a dose completa não será administrada.



Complete a injeção

A injeção é concluída quando a alça é empurrada para baixo, você escutará um clique e o corpo verde não será mais visível.



Levante a caneta aplicadora

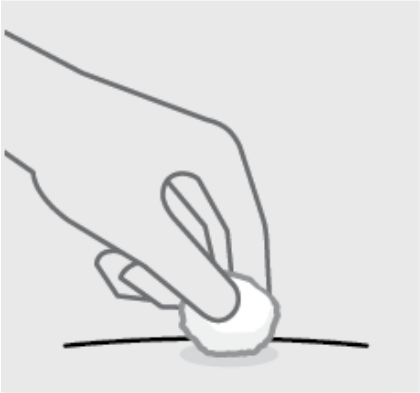
A faixa amarela indica que a proteção da agulha está bloqueada.

3. Depois da injeção

Descarte a caneta aplicadora preenchida usada

Coloque a caneta aplicadora preenchida usada em um recipiente para descarte de objetos cortantes imediatamente após o uso.

Certifique-se de descartar o recipiente de acordo com as instruções locais quando ele estiver cheio.



Verifique o local da injeção

Pode haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local da injeção. Mantenha pressão sobre a sua pele com uma bola de algodão ou gaze até que o sangramento pare.

Não esfregue o local da injeção.

Se necessário, cubra o local da injeção com um curativo.

A injeção está agora completa!

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa medicamentosa mais comum foi infecção do trato respiratório superior em aproximadamente 14% dos pacientes nos estudos clínicos de psoríase e atrite psoriásica.

Tabela de reações adversas

Experiência dos estudos clínicos em pacientes adultos com psoríase e artrite psoriásica

O perfil de segurança de **TREMFYA®** é baseado nos dados dos estudos Fase 2 (PSO2001, PSA2001) e Fase 3 (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE, ORION, ECLIPSE, DISCOVER 1, DISCOVER 2) em 3940 pacientes, incluindo 2711 com psoríase em placas e 1229 pacientes com artrite psoriásica. A duração da exposição à **TREMFYA®** é apresentada na Tabela 10.

Tabela 10: Exposição a longo prazo de TREMFYA® em estudos de Fase 2 e Fase 3	
Duração da exposição	**Número de pacientes**
≥ 1 ano	2843[a]
≥ 2 anos	1516[b]
≥ 3 anos	692[b]
[a] estudos de psoríase em placas e artrite psoriásica [b] estudos de psoríase em placas	

A Tabela 11 fornece uma lista das reações adversas dos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica, bem como da experiência de pós-comercialização. As reações adversas são classificadas pelo MedDRA System Organ Class (Grupos Sistêmicos do Dicionário Médico para Atividades Regulamentares) e a frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (≥ 1/10), comum (≥ 1/100 a < 1/10), incomum (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muito rara (< 1/10.000) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 11: Resumo de Reações Adversas

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reação Adversa
Infecções e infestações	Muito comum	Infecção do trato respiratório
	Incomum	Infecções por herpes simples
	Incomum	Infecções por *Tinea sp*.
	Incomum	Gastroenterite
Investigações	Comum	Aumento das transaminases
	Incomum	Diminuição da contagem de neutrófilos
Distúrbios do sistema imunológico	Incomum	Hipersensibilidade
	Incomum	Anafilaxia
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Cefaleia
Distúrbios gastrointestinais	Comum	Diarreia
Distúrbios dos tecidos cutâneo e subcutâneo	Incomum	Urticária
	Incomum	Erupção cutânea
Distúrbios musculosqueléticos e do tecido conectivo	Comum	Artralgia
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Comum	Reações no local de injeção

Descrição de reações adversas selecionadas

- Aumento das transaminases

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de artrite psoriásica, durante o período controlado por placebo, eventos adversos de aumento das transaminases (incluindo alanina aminotransferase [ALT], aspartato aminotransferase [AST], enzima hepática, teste de função hepática anormal e hipertransaminasemia) foram relatados com mais frequência no grupo tratado com guselcumabe (8,6% no grupo a cada 4 semanas e 8,3% no grupo a cada 8 semanas) do que no grupo placebo (4,6%). Ao longo de um ano, eventos adversos de aumento das transaminases (como os descritos acima) foram relatados em 12,9% dos pacientes no grupo a cada 4 semanas e 11,7% dos pacientes no grupo a cada 8 semanas.

Baseado em avaliações laboratoriais, a maioria dos aumentos das transaminases foi ≤ 3 – x limite superior da normalidade (LSN). Aumentos das transaminases de > 3 a ≤ 5 x LSN e > 5 x LSN foram baixos na frequência, ocorrendo mais frequentemente no grupo guselcumabe a cada 4 semanas comparado com o grupo guselcumabe a cada 8 semanas (Tabela 12). Um padrão semelhante da frequência por severidade e por grupo de tratamento foi observado até o final do estudo clínico de 2 anos Fase III de artrite psoriásica.

Tabela 12: Frequência de pacientes com aumento das transaminases pós-linha de base em dois estudos clínicos Fase 3 de artrite psoriásica

	Até Semana 24[a]			Até Ano 1[b]	
	Placebo N=370[c]	guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas N=373[c]	guselcumabe 100 mg a cada 4 semanas N=371[c]	guselcumabe 100 mg a cada 8 semanas N=373[c]	guselcumabe 100 mg a cada 4 semanas N=371[c]
ALT					
>1 to ≤3 x LSN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 to ≤ 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 to ≤3 x LSN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 to ≤ 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] período controlado por placebo
[b] pacientes randomizados para placebo na linha de base e cruzados para guselcumabe não foram incluídos
[c] número de pacientes com pelo menos uma avaliação após linha de base para o teste laboratorial específico dentro do período de tempo

Nos estudos clínicos de psoríase, ao longo de 1 ano, a frequência do aumento das transaminases (ALT e AST) para o grupo de guselcumabe a cada 8 semanas foi similar ao observado para o grupo de guselcumabe a cada 8 semanas nos estudos clínicos de artrite psoriásica. Ao longo de 5 anos, a incidência de elevação das transaminases não aumentou por ano de tratamento com guselcumabe. A maioria dos aumentos das transaminases foi < 3 x LSN.

Na maioria dos casos, o aumento das transaminases foi transiente e não levou à descontinuação do tratamento.

- Diminuição da contagem de neutrófilos

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de artrite psoriásica, durante o período controlado por placebo, o evento adverso de diminuição da contagem de neutrófilos foi relatada com mais frequência no grupo tratado com guselcumabe (0,9%) do que no grupo placebo (0%). Ao longo de um ano, o evento adverso de diminuição da contagem de neutrófilos foi relatado em 0,9% dos pacientes tratados com guselcumabe. Na maioria dos casos, a diminuição da contagem de neutrófilos no sangue foi leve, transitória, não associada à infecção e não levou à descontinuação do tratamento.

- Gastroenterite

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de psoríase, durante o período controlado por placebo, a gastroenterite ocorreu mais frequentemente no grupo tratado com guselcumabe (1,1%) do que no grupo com placebo (0,7%). Até a Semana 264, 5,8% de todos os pacientes tratados com guselcumabe relataram gastroenterite. As reações adversas de gastroenterite não foram graves e não levaram à descontinuação de guselcumabe até a Semana 264. As taxas de gastroenterite observadas nos estudos clínicos de artrite psoriásica durante o período controlado por placebo foram semelhantes às observadas nos estudos clínicos de psoríase.

- Reações no local de injeção

Em dois estudos clínicos de Fase 3 de psoríase até a Semana 48, 0,7% das injeções de guselcumabe e 0,3% das injeções de placebo foram associadas a reações no local de injeção. Até a Semana 264, 0,4% das injeções de **TREMFYA®** foram associadas a reações no local da injeção. As reações no local de injeção foram, geralmente, de intensidade leve a moderada, nenhuma foi grave e nenhuma levou à descontinuação de guselcumabe. Em dois estudos clínicos de fase III para artrite psoriásica, ao longo da Semana 24, o número de pacientes que reportaram 1 ou mais reações no local de injeção foi baixa e um pouco mais alto nos grupos guselcumabe do que no grupo placebo; 5 (1,3%) pacientes do grupo guselcumabe a cada 8 semanas, 4 (1,1%) pacientes no grupo guselcumabe a cada 4 semanas, e 1 (0,3%) paciente no grupo placebo. Um paciente descontinuou guselcumabe por conta de uma reação no local de injeção durante o período controlado por placebo dos estudos clínicos de artrite psoriásica. Ao longo de 1 ano, a proporção de pacientes relatando uma ou mais reação no local de injeção foi 1,6% e 2,4% no grupo guselcumabe a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, respectivamente. No geral, a taxa de injeções associadas com reações no local de injeção observadas nos estudos clínicos de artrite psoriásica ao longo do período controlado por placebo foi semelhante às taxas observadas nos estudos clínicos de psoríase.

- Imunogenicidade

A imunogenicidade de guselcumabe foi avaliada utilizando um imunoensaio sensível e tolerante ao medicamento.

Nas análises de Fase 2 e Fase 3 agrupadas em pacientes com psoríase e artrite psoriásica, 5% (n=145) dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga em até 52 semanas de tratamento. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, aproximadamente 8% (n=12) apresentaram anticorpos que foram classificados como neutralizantes, o que equivale a 0,4% de todos os pacientes tratados com guselcumabe. Nas análises agrupadas de fase III em pacientes com psoríase, aproximadamente 15% dos pacientes tratados com guselcumabe desenvolveram anticorpos antidroga em até 264 semanas de tratamento. Dos pacientes que desenvolveram anticorpos antidroga, aproximadamente 5% tiveram anticorpos que foram classificados como neutralizante, equivalente a 0,76% de todos os pacientes tratados com guselcumabe. Anticorpos antidroga não foram associados à menor eficácia ou desenvolvimento de reações no local da injeção.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses intravenosas únicas de **TREMFYA®** de até 987 mg (10 mg/kg) foram administradas em voluntários saudáveis e doses subcutâneas únicas de **TREMFYA®** de até 300 mg foram administradas em indivíduos com psoríase em placas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdose, o paciente deve ser monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado deve ser administrado imediatamente.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.1236.3418

Farm. Resp.: Erika Diago Rufino – CRF/SP nº 57.310

Registrado por:

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, São Paulo – SP - CNPJ 51.780.468/0001-87

Fabricado por:

Cilag AG - Schaffhausen – Suíça

Embalado (emb. primária) por:

Cilag AG – Schaffhausen – Suíça

Embalado (emb. secundária) por:

Cilag AG – Schaffhausen – Suíça

OU

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

Importado por:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. - Rodovia Presidente Dutra, km 154 São José dos Campos – SP - CNPJ 51.780.468/0002-68

SAC
08007011851
www.janssen.com.br

® Marca registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/09/2023.

EUPI 2207

VPS PFP TV 4.0