



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2019-99979868-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-99979868-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada TREMFYA/ GUSELKUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 59.012.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2020-58480002-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma la JANSSEN CILAG FARMACEUTICA S.A., los nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada TREMFYA/ GUSELKUMAB, forma

farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 59.012.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2020-60148853-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-60148819-APN-DECBR #ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-99979868-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.10.07 16:59:52 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2020.10.07 16:59:54 -03:00

**TREMFYA®**  
**GUSELKUMAB 100 mg**  
**Solución inyectable**

Industria Suiza  
Vía subcutánea  
Jeringa prellenada

Venta bajo receta

## COMPOSICIÓN CUALITATIVA

Cada jeringa prellenada de 1 ml contiene: Guselkumab\* 100 mg  
Excipientes: Sacarosa, L-Histidina, Monoclorhidrato de L-Histidina monohidrato, Polisorbato 80, Agua para inyectables.

\*Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) inmunoglobulina G1 lambda (IgG1λ) completamente humano, contra la proteína interleuquina (IL)-23, producido en células de ovario de Hámster Chino (CHO), mediante una tecnología de ADN recombinante.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

## INDICACIONES

TREMFYA® está indicado para el tratamiento de psoriasis en placa moderada a severa en adultos que son candidatos para terapia sistémica.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Guselkumab es un anticuerpo monoclonal (AcM) IgG1λ humano que se une selectivamente a la proteína interleuquina 23 (IL-23) con alta especificidad y afinidad. La IL-23, una citoquina reguladora, afecta la diferenciación, expansión y supervivencia de subconjuntos de linfocitos T (por ejemplo, células Th17 y células Tc17) y subconjuntos de células inmunitarias innatas, que representan fuentes de citoquinas efectoras, como IL-17A, IL-17F e IL-22, que inducen enfermedad inflamatoria. Se ha demostrado en seres humanos que el bloqueo selectivo de la IL-23 normaliza la producción de estas citoquinas.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

La concentración de IL-23 está elevada en la piel de los pacientes con psoriasis en placa. Se ha demostrado 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 citoquinas mediadas por la IL-23. Guselkumab ejerce su efecto clínico en la psoriasis en placa, mediante el bloqueo de la vía de la citoquina IL-23.

#### 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 placa a 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 Fase II y Fase III. Estos resultados son consistentes con el beneficio clínico observado del tratamiento con guselkumab en la psoriasis en placa.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de guselkumab fueron evaluadas en tres estudios Fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con medicación activa en pacientes adultos con psoriasis en placa 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 1829 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 90 (Psoriasis Area and Severity Index 90, PASI 90, por sus siglas en inglés) en la semana 28 se volvieron a aleatorizar para continuar con guselkumab c8s (tratamiento de mantenimiento) o recibir placebo (tratamiento de abstinencia). Los pacientes con abstinencia reiniciaron el tratamiento con guselkumab (dosificado al momento del 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

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

y 2, con una mediana de Superficie Corporal Afectada (BSA, por sus siglas en inglés) 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 (DLQI, por sus siglas en inglés) de 14 y 14,5, una puntuación basal en La Evaluación Global del Investigador (IGA, por sus siglas en inglés) 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 agente anti-factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y aproximadamente el 10% había recibido un agente 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 principales 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 1).

#### Enfermedad cutánea general

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 principales resultados de eficacia para los criterios de valoración primarios y secundarios de los estudios se muestran a continuación en la Tabla 1.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

HA approval date:

QC: GFM

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

**Tabla 1: Resumen de las Respuestas Clínicas en VOYAGE 1 y VOYAGE 2**

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

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

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

<sup>c</sup> p < 0,001 para las comparaciones entre guselkumab y placebo para los principales criterios de valoración primarios.

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

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

### Respuesta a lo largo del tiempo

Guselkumab demostró eficacia de manera rápida, con una mejoría porcentual significativamente mayor del PASI en comparación con placebo a 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).

Specialist: CPB

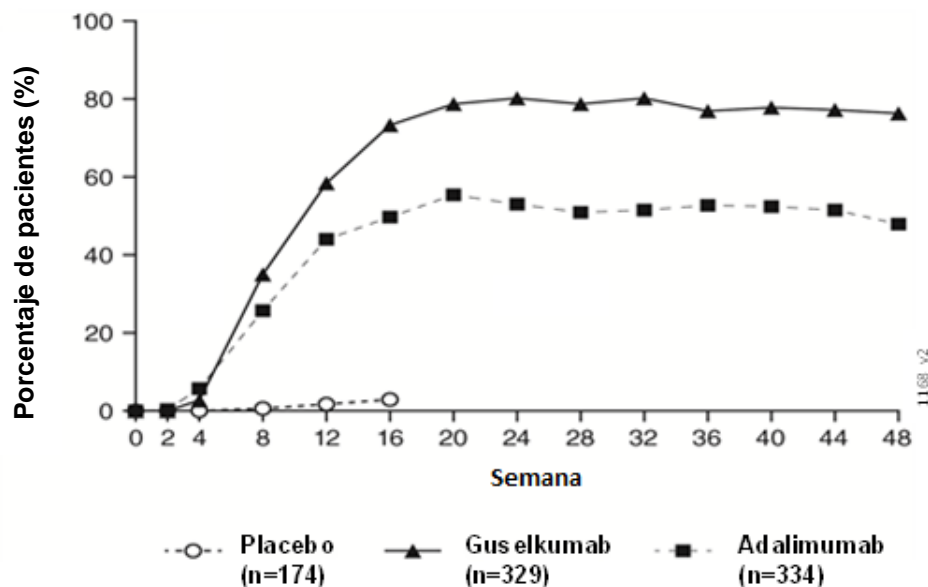
MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

**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 156. 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 156 (ver Figura 2).

Specialist: CPB

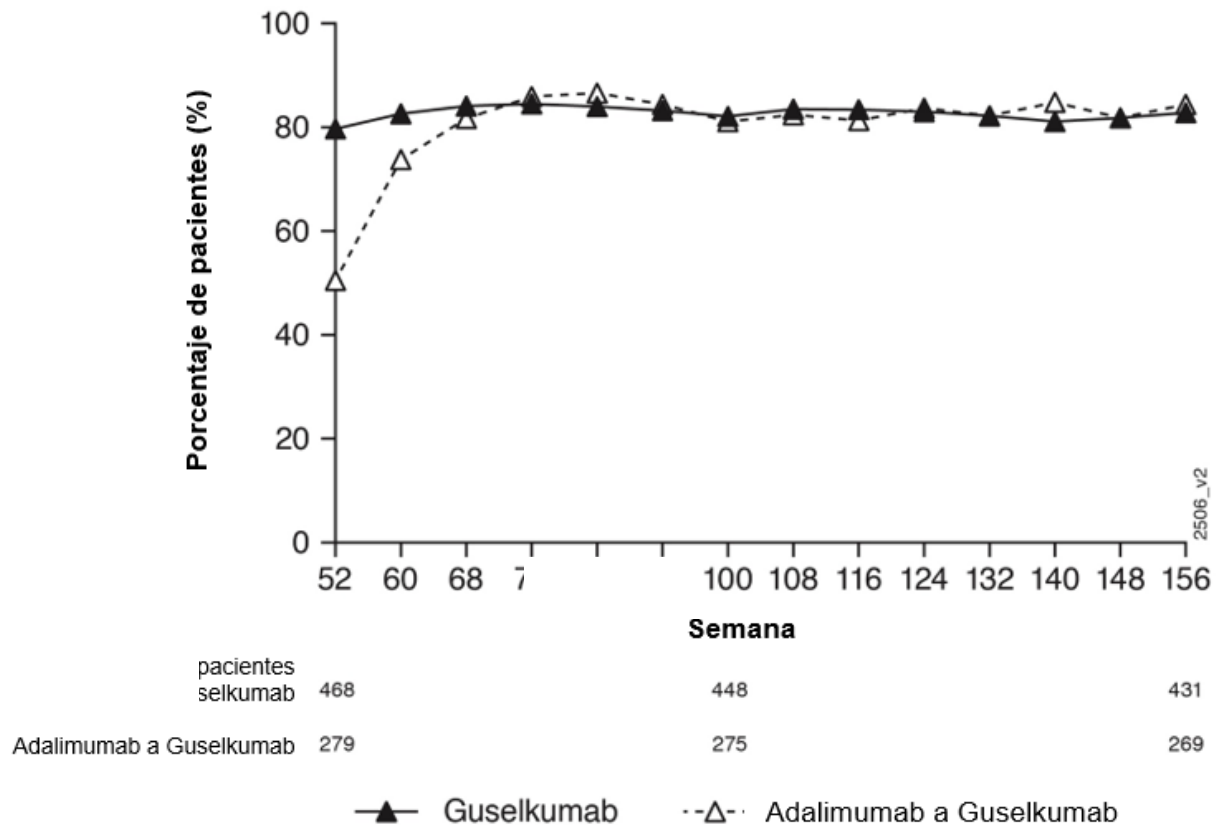
MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

**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 independientemente de la edad, sexo, raza, peso corporal, ubicación de las placas, severidad basal del PASI, artritis psoriásica concomitante y tratamiento previo con terapia biológica. Guselkumab resultó eficaz en pacientes no tratados previamente con fármacos sistémicos convencionales, no tratados previamente con fármacos biológicos y tratados previamente 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 observó tan pronto como 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. Adicionalmente, 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 continuo con guselkumab, respectivamente. No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es



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, por sus siglas en inglés], Evaluación Global del Investigador de Manos y Pies [hf-IGA, por sus siglas en inglés], Evaluación Global del Médico de las Uñas [f-IGA, por sus siglas en inglés] y el Índice de Severidad de la Psoriasis Ungueal [NAPSI, por sus siglas en inglés], respectivamente) en los pacientes tratados con guselkumab en comparación con los tratados con placebo en la Semana 16 ( $p < 0,001$ , Tabla 2). 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 la Semana 48 [VOYAGE 1],  $p < 0,05$ ).

**Tabla 2: Resumen de las Respuestas de Enfermedad Regional en VOYAGE 1 y VOYAGE 2**

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

<sup>a</sup> Incluye únicamente los pacientes con una puntuación basal  $\geq 2$  en ss-IGA, f-PGA y hf-PGA o una puntuación basal en NAPSI  $> 0$ .

<sup>b</sup> Incluye solo los pacientes con una mejoría de grado  $\geq 2$  en ss-IGA y/o hf-PGA con respecto al momento basal.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  para la comparación entre guselkumab y placebo en el criterio de valoración secundario fundamental.

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

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

Calidad de vida relacionada con la salud/ Resultados reportados 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 en los síntomas de psoriasis reportados por los pacientes (picazón, dolor, ardor, escozor y tirantez de la piel) y signos (sequedad de la piel, agrietamiento, descamación, exfoliación o desprendimiento, enrojecimiento y sangrado) medidos por el Diario de Síntomas y Signos de Psoriasis (PSSD, por sus siglas en inglés) en pacientes con guselkumab, en comparación con los pacientes tratados con

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

placebo en la semana 16 (Tabla 3). 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 156 (Tabla 4).

**Tabla 3: 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
<b>DLQI</b> , 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) <sup>c</sup>	-9,3 (7,8) <sup>b</sup>	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) <sup>c</sup>	-9,7 (6,8) <sup>b</sup>
<b>PSSD Puntuación de los síntomas</b> , 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) <sup>a</sup>	45 (16,5) <sup>b</sup>	0	112 (27,3) <sup>a</sup>	30 (15,0) <sup>b</sup>
<b>PSSD Puntuación de los signos</b> , pacientes con puntuación basal > 0	129	248	274	198	411	201
Puntuación de los signos = 0, n (%)						
Semana 16	0	50 (20,2) <sup>a</sup>	32 (11,7) <sup>b</sup>	0	86 (20,9) <sup>a</sup>	21 (10,4) <sup>b</sup>

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

<sup>b</sup> no se hicieron comparaciones entre guselkumab y adalimumab.

<sup>c</sup> p < 0,001 para la comparación entre guselkumab y placebo en los criterios de valoración secundarios fundamentales.

**Tabla 4: Resumen de los resultados comunicados por los pacientes en la fase abierta en VOYAGE 1**

	Guselkumab		Adalimumab-Guselkumab	
	Semana 76	Semana 156	Semana 76	Semana 156
Puntuación <b>DLQI</b> basal > 1, n	445	411	264	251
Pacientes con DLQI 0/1	337 (75,7 %)	307 (74,7 %)	198 (75,0 %)	190 (75,7 %)
<b>PSSD Puntuación de los síntomas</b> , pacientes con puntuación basal > 0	347	319	227	214
Puntuación de los síntomas = 0, n (%)	136 (39,2 %)	129 (40,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,9 %)
<b>PSSD Puntuación de los signos</b> , pacientes con puntuación basal > 0	347	319	228	215

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Puntuación de los signos = 0, n (%)	102 (29,4 %)	93 (29,2 %)	71 (31,1 %)	69 (32,1 %)
-------------------------------------	-----------------	-------------	-------------	-------------

En VOYAGE 2, los pacientes tratados con guselkumab experimentaron una mejoría significativamente superior respecto al valor basal en comparación con el placebo en la calidad de vida relacionada con la salud, la ansiedad y la depresión, y las mediciones de limitación en el trabajo a la Semana 16, según el cuestionario de salud de 36 ítems Forma Corta (SF-36, por sus siglas en inglés), en las puntuaciones de ansiedad y depresión medidas por la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS, por sus siglas en inglés), y Cuestionario de Limitaciones de Trabajo (WLQ, por sus siglas en inglés), respectivamente. Las mejorías en SF-36, HADS y WLQ se mantuvieron hasta la Semana 48 y en la fase abierta hasta la semana 156 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 lograron una respuesta de desaparición de las lesiones o lesiones mínimas, definida como IGA $\geq$ 2) a ustekinumab en la Semana 16. Todos los pacientes (N=871) recibieron ustekinumab en régimen abierto (45 mg  $\leq$  100 kg y 90 mg  $>$  100 kg) en las Semanas 0 y 4. En la Semana 16, 268 pacientes con una puntuación en IGA $\geq$  2 fueron aleatorizados para continuar el tratamiento con ustekinumab c12s (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, el criterio de valoración primario 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  $\geq$  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 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  $\geq$  2 con una frecuencia mayor que los pacientes tratados con ustekinumab (media de 1,5 vs. 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  $\geq$  2 (31,1% vs. 14,3%, respectivamente;  $p=0,001$ ) y una respuesta PASI 90 (48 % vs. 23%, respectivamente,  $p<0,001$ ). Las diferencias en las tasas de respuesta entre los pacientes tratados con guselkumab y ustekinumab se observaron ya a las 4 semanas tras la aleatorización (11,1 % y 9%, respectivamente) y alcanzaron un valor máximo 24 semanas tras la aleatorización (ver la Figura 2). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en los pacientes que cambiaron de ustekinumab a guselkumab.

Specialist: CPB

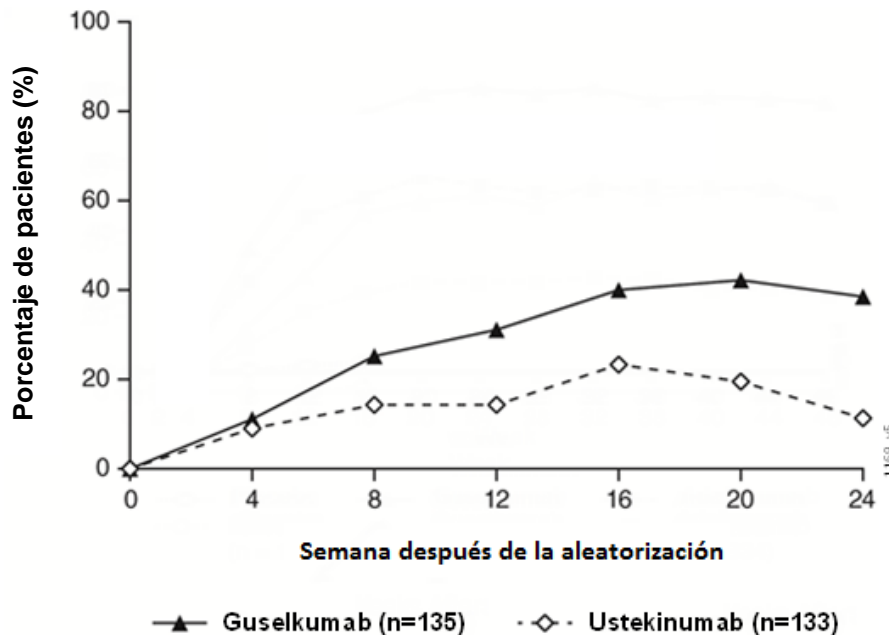
MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

**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 placa 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 el principal criterio de valoración 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 5.

**Tabla 5: Tasas de respuesta PASI en el ensayo ECLIPSE**

	Número de pacientes (%)	
	Guselkumab (N=534)	Secukinumab (N=514)
<b>Criterio de valoración principal</b> Respuesta PASI 90 en la semana 48	451 (84,5 %) <sup>a</sup>	360 (70,0 %)
<b>Criterios de valoración secundarios</b> Respuesta PASI 75 en la semana 12 y en la semana 48	452 (84,6 %) <sup>b</sup>	412 (80,2 %)
Respuesta PASI 75 en la semana 12	477 (89,3 %) <sup>c</sup>	471 (91,6 %)

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

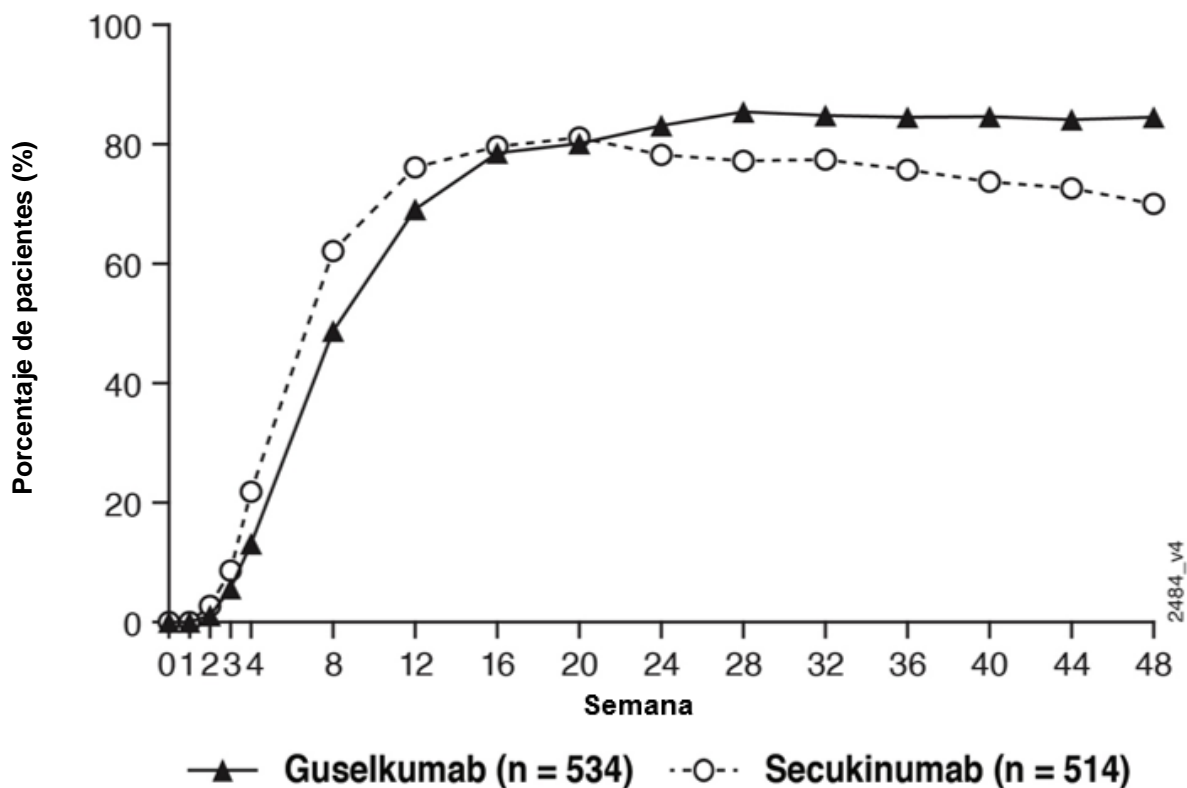
AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Respuesta PASI 90 en la semana 12	369 (69,1 %) <sup>c</sup>	391 (76,1 %)
Respuesta PASI 100 en la semana 48	311 (58,2 %) <sup>c</sup>	249 (48,4 %)

- <sup>a</sup> p < 0,001 para la superioridad  
<sup>b</sup> p < 0,001 para la no-inferioridad; p = 0,062 para la superioridad  
<sup>c</sup> 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**



### Propiedades farmacocinéticas

#### Absorción

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

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

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Se estimó que la biodisponibilidad absoluta de guselkumab después de una sola inyección subcutánea de 100 mg fue de un 49% en personas sanas.

#### Distribución

El volumen de distribución medio durante la fase terminal ( $V_z$ ) después de una sola administración intravenosa a personas sanas osciló entre 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 vida media ( $t_{1/2}$ ) de guselkumab fue de aproximadamente 17 días en personas sanas y de 15 a 18 días en pacientes con psoriasis en placa en los estudios.

#### 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 placa.

#### Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. De los 1384 pacientes con psoriasis en placa tratados con guselkumab e incluidos en el análisis farmacocinético poblacional, 70 pacientes tenían 65 o más años de edad, incluyendo cuatro de 75 o más años de edad. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron que no hubo cambios aparentes en el CL/F estimado de los pacientes  $\geq 65$  años con respecto a los pacientes  $< 65$  años, lo que da a entender que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.

#### Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han realizado estudios específicos para determinar el efecto de la insuficiencia renal o hepática en la farmacocinética de guselkumab. Se espera que la eliminación renal de guselkumab intacto, un AcM IgG, sea baja y de menor importancia; de forma similar, no se espera que la insuficiencia hepática influya en el aclaramiento de guselkumab ya que los AcMs IgG se eliminan principalmente mediante catabolismo intracelular.

### **DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

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

En estudios de toxicidad a dosis repetidas con monos cynomolgus, guselkumab fue bien tolerado

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

por vía intravenosa y subcutánea. Una dosis subcutánea semanal de 50 mg/kg administrada a monos originó valores de exposición (AUC) y  $C_{max}$  que fueron al menos 49 veces y > 200 veces superiores, respectivamente, que los medidos en el estudio de farmacocinética clínica con seres humanos. 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 monos cynomolgus.

No se observaron cambios preneoplásicos en las evaluaciones de histopatología de los animales tratados durante un período de hasta 24 semanas, ni después del periodo de recuperación de 12 semanas en el que el fármaco 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 monos cynomolgus, tal y como se midió a los 28 días tras el parto.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

TREMFYA® debe utilizarse bajo la guía y supervisión de un médico que tenga experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la psoriasis en placa.

### Posología

La dosis recomendada de TREMFYA® es de 100 mg por inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis de mantenimiento cada 8 semanas.

Se debe considerar la discontinuación del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado una respuesta después de 16 semanas de tratamiento.

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

No se precisa un ajuste de dosis (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Hay información limitada en pacientes con edad  $\geq 65$  años.

#### *Insuficiencia renal o hepática*

TREMFYA® no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones posológicas. Para más información sobre la eliminación de guselkumab, ver “Propiedades farmacocinéticas”.

#### *Población pediátrica*

Aún no se han establecido todavía la seguridad y la eficacia de TREMFYA® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

## Forma de administración

Vía de administración subcutánea. Si es posible, se deben evitar las áreas de la piel que muestran psoriasis.

Después de un entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, los pacientes podrán inyectar TREMFYA® si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes que se inyecten la cantidad total de TREMFYA® según las “Instrucciones para la Administración” incluidas en la caja.

Para más recomendaciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manejo, ver “Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones” y el prospecto de “Instrucciones de administración”.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa, ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

## 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

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

Se pedirá a los pacientes tratados con TREMFYA® 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 con TREMFYA® hasta que la infección haya sido resuelta.

### Evaluación de tuberculosis previa al tratamiento

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

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es



tratamiento adecuado.

### Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo anafilaxis, en la fase posterior a la comercialización. Algunas reacciones de hipersensibilidad graves se produjeron varios días después del tratamiento con guselkumab, incluyendo casos de urticaria y disnea. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir de inmediato la administración de TREMFYA® y se debe instaurar el tratamiento adecuado.

### Vacunas

Antes de iniciar el tratamiento con TREMFYA®, se debe considerar la administración de todas las vacunas adecuadas con las pautas de vacunación vigentes. No se deben usar de manera simultánea vacunas de organismos vivos en pacientes tratados con TREMFYA®. 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 suspender el tratamiento con TREMFYA® durante al menos 12 semanas después de la última dosis y puede ser reinstaurado al menos 2 semanas después de la vacunación. El médico debe consultar el prospecto de la vacuna específica para información adicional y orientación sobre el uso concomitante de agentes inmunosupresores después de la vacunación.

## **INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

### Interacciones con sustratos del CYP450

En un estudio Fase I de pacientes con psoriasis en placa 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

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de TREMFYA® en combinación con fármacos inmunosupresores, incluyendo medicamentos biológicos, o fototerapia.

## **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**

No hay datos disponibles del uso de guselkumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

no muestran efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o el desarrollo postnatal (ver “Datos de seguridad preclínica”). Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de TREMFYA® durante el embarazo.

## Lactancia

Se desconoce si guselkumab se excreta en la leche materna. Se sabe que las IgGs humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días tras el nacimiento, y las concentraciones disminuyen poco tiempo después; consecuentemente, no se puede descartar un riesgo para el lactante durante este periodo. Se debe decidir si interrumpir el tratamiento, o abstenerse de iniciar el tratamiento con TREMFYA®, tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con TREMFYA® para la madre. Ver la información sobre la excreción de guselkumab en la leche de animales (mono cynomolgus) en la sección “Datos de seguridad preclínica”.

## Fertilidad

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

## EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

TREMFYA® no tiene influencia o es mínima, sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente a la medicación (RAM) fue infección de las vías respiratorias altas.

### Tabla de reacciones adversas

La Tabla 6 contiene un listado de las reacciones adversas observadas, tanto en los estudios clínicos de psoriasis, como en la experiencia posterior a la comercialización. Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la Clasificación de Órganos del sistemaMedDRA y por orden de frecuencia, usando la siguiente convención:

muy frecuentes	(≥ 1/10)
frecuentes	(≥ 1/100 a <1/10)
poco frecuentes	(≥ 1/1000 a <1/100)
raras	(≥ 1/10000 a <1/1000)
muy raras	(<1/10000)
frecuencia desconocida	(no se puede estimar en base a los datos disponibles)

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

**Tabla 6: Tabla de Reacciones Adversas**

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	RAM
Infecciones e infestaciones	Muy Frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Gastroenteritis
		Infección por Herpes simple
	Frecuentes	Infección por tinea
Trastornos del sistema inmune	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Anafilaxis
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Dolor de cabeza
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria
	Poco frecuentes	Erupción cutánea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Frecuentes	Reacciones en el sitio de inyección

Descripción de algunas reacciones adversas

*Gastroenteritis*

En dos ensayos clínicos Fase III durante el período controlado con placebo, la gastroenteritis fue más frecuente en el grupo TREMFYA® (1,1%) que en el grupo placebo (0,7%). Hasta la semana 156, el 4,9% de todos los pacientes tratados con TREMFYA® notificaron gastroenteritis. Las reacciones adversas de gastroenteritis no fueron graves y no obligaron a interrumpir el tratamiento con TREMFYA® durante el periodo de 156 semanas.

*Reacciones en el sitio de inyección*

En dos ensayos clínicos Fase III de 48 semanas, el 0,7 % de las inyecciones de TREMFYA® y el 0,3% de las inyecciones de placebo se asociaron con reacciones en el sitio de inyección. Hasta la semana 156, el 0,5 % de de las inyecciones con TREMFYA® fueron asociadas con reacciones en el sitio de inyección. Las reacciones adversas de eritema en el sitio de inyección y dolor en el sitio de inyección fueron las reacciones adversas más frecuentemente reportadas de las reacciones en el sitio de inyección y fueron generalmente de gravedad leve a moderada, ninguna fue grave y ninguna motivó la interrupción del tratamiento con TREMFYA®.

*Inmunogenicidad*

La inmunogenicidad de TREMFYA® fue evaluada mediante un inmunoensayo sensible de farmacotolerancia. En el análisis combinado Fase II y Fase III, menos del 6% de los pacientes tratados con TREMFYA® desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un período de hasta 52 semanas de tratamiento. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 7% tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes, lo que equivale al 0,4% de todos los pacientes tratados con TREMFYA®. En el análisis conjunto de los fase III,

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

aproximadamente el 9 % de los pacientes tratados con TREMFYA® desarrollaron anticuerpos antifármaco durante un período de hasta 156 semanas de tratamiento. Los anticuerpos antifármaco no se asociaron con una menor eficacia ni con el desarrollo de reacciones en el lugar de inyección.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud, que reporten cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de reportes.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

En los ensayos clínicos se han administrado dosis intravenosas únicas de guselkumab de hasta 987 mg (10 mg/kg) a voluntarios sanos y dosis subcutáneas únicas de guselkumab de hasta 300 mg a pacientes con psoriasis en placas sin toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en búsqueda de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

### **INCOMPATIBILIDADES**

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

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

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

### **PRESENTACIÓN**

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

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

## PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

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

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

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

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

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.

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag A.G., Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.012

Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

### Centro de Atención al Cliente

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

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

### Fecha de última revisión:

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PI\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO EX-2019-99979868

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 19 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.09 19:53:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.09 19:53:02 -03:00

## **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **TREMFYA® GUSELKUMAB 100 mg Solución inyectable**

Industria Suiza  
Vía subcutánea  
Jeringa prellenada

Venta bajo receta

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es TREMFYA® y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TREMFYA®
3. Cómo usar TREMFYA®
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de TREMFYA®
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es TREMFYA® y para qué se utiliza**

TREMFYA® contiene el principio activo guselkumab, que es un tipo de proteína denominada anticuerpo monoclonal.

Este medicamento actúa bloqueando la actividad de una proteína llamada IL-23, que está presente en una cantidad mayor en las personas con psoriasis.

TREMFYA® se usa para tratar a adultos con “psoriasis en placa” de moderada a grave, un trastorno inflamatorio que afecta a la piel y las uñas.

TREMFYA® puede mejorar los trastornos de la piel y la apariencia de las uñas y reduce los síntomas, tales como descamación, desprendimiento, picazón, dolor y ardor.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Página 65 de 181

Página 1 de 17

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar TREMFYA®

### No use TREMFYA®

- Si es alérgico a guselkumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico antes de usar TREMFYA®
- Si tiene una infección activa, incluyendo tuberculosis activa

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de usar TREMFYA®:

- si está recibiendo tratamiento para una infección
- si tiene una infección persistente o que ha reaparecido
- si padece tuberculosis o ha mantenido un contacto cercano con alguien con tuberculosis
- si piensa que tiene una infección o síntomas de una infección (ver “Compruebe si tiene infecciones y reacciones alérgicas” abajo)
- si se ha vacunado recientemente o tiene que ponerse una vacuna durante el tratamiento con TREMFYA®

Si no está seguro de si alguna de las condiciones anteriores son aplicables en su caso, hable con su médico antes de usar TREMFYA®.

### Compruebe si tiene infecciones y reacciones alérgicas

TREMFYA® tiene potencial para producir reacciones adversas graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Debe vigilar la aparición de signos de estos trastornos mientras esté recibiendo TREMFYA®. Deje de usar TREMFYA® y consulte a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si observa cualquier signo que indique una posible reacción alérgica grave o una infección.

Los signos de infección pueden incluir fiebre o síntomas pseudogripales, dolores musculares, tos, dificultad para respirar, escozor al orinar u orinar con más frecuencia de la habitual, sangre en las flemas (moco), pérdida de peso, diarrea o dolor de estómago, piel caliente, enrojecida o dolorosa, o llagas en el cuerpo que son diferentes de las lesiones de psoriasis.

Se han producido reacciones alérgicas graves con TREMFYA®, que pueden incluir los siguientes síntomas cara, labios, boca, lengua ogarganta hinchada, dificultad para tragar o respirar, y urticaria (ver “Efectos adversos graves” en la sección 4).

### Niños y adolescentes

TREMFYA® no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años porque no hay estudios en este grupo de edad.

### Otros medicamentos y TREMFYA®

Hable con su médico:

- si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento
- si se ha vacunado recientemente o tiene que vacunarse. No debe recibir determinados tipos de vacunas (de organismos vivos) mientras usa TREMFYA®

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Página 66 de 181

Página 2 de 17



### **Embarazo y lactancia**

- No se debe usar TREMFYA® durante el embarazo ya que no se conocen los efectos de este medicamento en las mujeres embarazadas. Si usted es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedar embarazada y que utilice un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con TREMFYA® y al menos las 12 semanas siguientes a la última dosis de TREMFYA®. Informe a su médico si está embarazada, cree que pudiera estarlo o tiene intención de quedar embarazada
- Informe también a su médico si está amamantando o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico deben decidir si va a amamantar o si va a usar TREMFYA®.

### **Conducción y uso de máquinas**

Es poco probable que TREMFYA® influya en su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **3. Cómo usar TREMFYA®**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte a su médico.

#### **Qué cantidad hay que administrar de TREMFYA® y durante cuánto tiempo**

Su médico decidirá durante cuánto tiempo necesita usar TREMFYA®.

- La dosis es de 100 mg (el contenido de 1 jeringa prellenada) administrada mediante una inyección debajo de la piel (inyección subcutánea). Su médico o probablemente le pondrán esta inyección.
- Después de la primera dosis, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y luego cada 8 semanas.

Al principio, su médico le inyectará TREMFYA®. Sin embargo, puede que usted junto con su médico decidan que puede inyectarse TREMFYA® usted mismo en cuyo caso, usted recibirá el entrenamiento apropiado sobre cómo inyectar TREMFYA®. Consulte a su médico si tiene alguna duda sobre la administración de las inyecciones. Es importante que no intente inyectarse usted mismo hasta que no le hayan enseñado su médico.

Para instrucciones detalladas sobre cómo debe utilizar TREMFYA®, lea atentamente el prospecto de “Instrucciones de uso” antes de usarlo, que se adjunta en el envase.

#### **Si utiliza más TREMFYA® de lo que debe**

Si ha recibido más TREMFYA® del que debe o la dosis se ha administrado antes del momento prescrito, informe a su médico.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247  
Hospital Profesor Alejandro Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

#### **Si olvidó usar TREMFYA®**

Si se ha olvidado de inyectar una dosis de TREMFYA®, informe a su médico.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es  
Página 67 de 181

Página 2 de 17

## **Si interrumpe el tratamiento con TREMFYA®**

No deje de utilizar TREMFYA®

sin hablar antes con su médico. Si usted suspende el tratamiento, los síntomas de la psoriasis pueden reaparecer.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

### **Efectos adversos graves**

Informe a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

**Posible reacción alérgica grave (Puede afectar hasta 1 de 100 personas)** - los signos pueden incluir:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- picor intenso de la piel, con una erupción roja o abultamientos

### **Otros efectos adversos**

Los siguientes efectos adversos son todos de leves a moderados. Si alguno de estos efectos adversos llega a ser grave, consulte a su médico inmediatamente.

Algunos efectos adversos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- infecciones de las vías respiratorias altas

Algunos efectos adversos son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor de cabeza
- dolor en las articulaciones (artralgia)
- diarrea
- infección estomacal (gastroenteritis)
- enrojecimiento, irritación o dolor en el sitio de inyección
- urticaria
- infección de la piel por hongos, por ejemplo, entre los dedos de los pies (por ejemplo, pie de atleta)
- infección por herpes simple

Algunos efectos adversos son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- reacción alérgica
- erupción cutánea

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Página 68 de 181

Página 4 de 17

## 5. Conservación de TREMFYA®

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta de la jeringa prellenada y en la caja. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

No use este medicamento si advierte que está turbio o tiene un color anormal, o contiene partículas grandes. Antes de usar el medicamento, saque el envase de la heladera y mantenga la jeringa prellenada en su interior hasta que alcance la temperatura ambiente esperando 30 minutos.

Este medicamento es para un único uso. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su médico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### ¿Qué contiene TREMFYA®?

- La sustancia activa es guselkumab. Cada jeringa prellenada contiene 100 mg de guselkumab en 1 ml de solución.
- Los otros ingredientes son L-histidina, monoclóhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyectable.

### Apariencia de TREMFYA® y contenido del envase

TREMFYA® es una solución transparente, incolora a amarillo claro. Se suministra en un estuche que contiene una jeringa de vidrio de una dosis única de 1 ml.

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT:*

[www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp)

*o*

*llamar a ANMAT responde 0800-333-1234*

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag A.G., Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.012

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es  
Página 69 de 181

Página 5 de 17

Producto: TREMFYA®  
Nro de registro: 59.012



Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

**Centro de Atención al Cliente**

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

**Por teléfono:** 0800 122 0238

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:**

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es  
Página 70 de 181

Página 6 de 17

## INSTRUCCIONES PARA LA ADMINISTRACIÓN

### TREMFYA® GUSELKUMAB 100 mg Solución inyectable

Industria Suiza  
Vía subcutánea  
Jeringa prellenada

Venta bajo receta



DISPOSITIVO DE UN  
SOLO USO

### Importante

Si su médico decide que usted o un cuidador pueden poner las inyecciones de TREMFYA® en casa, debe aprender a preparar e inyectar correctamente TREMFYA® con la jeringa prellenada antes de intentar la inyección.

Lea estas instrucciones para la administración antes de usar la jeringa prellenada TREMFYA®, y cada vez que renueve la receta. Podría haber nueva información. Esta guía de instrucciones no sustituye a la necesidad de hablar con su médico sobre su enfermedad o su tratamiento. Lea también atentamente el prospecto antes de empezar a inyectarse y consulte cualquier duda que tenga con su médico.

La jeringa prellenada TREMFYA® se debe inyectar debajo de la piel y no en un músculo o una vena. Después de la inyección, la aguja retrocederá dentro del cuerpo de la jeringa bloqueándose en su lugar.



### Información de conservación

Guárdelo en heladera entre 2°C y 8°C. **No** congelar.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es  
Página 71 de 181

Página 7 de 17

Producto: TREMFYA®  
Nro de registro: 59.012



**Mantenga TREMFYA® y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

**No agite la jeringa prellenada en ningún momento.**

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

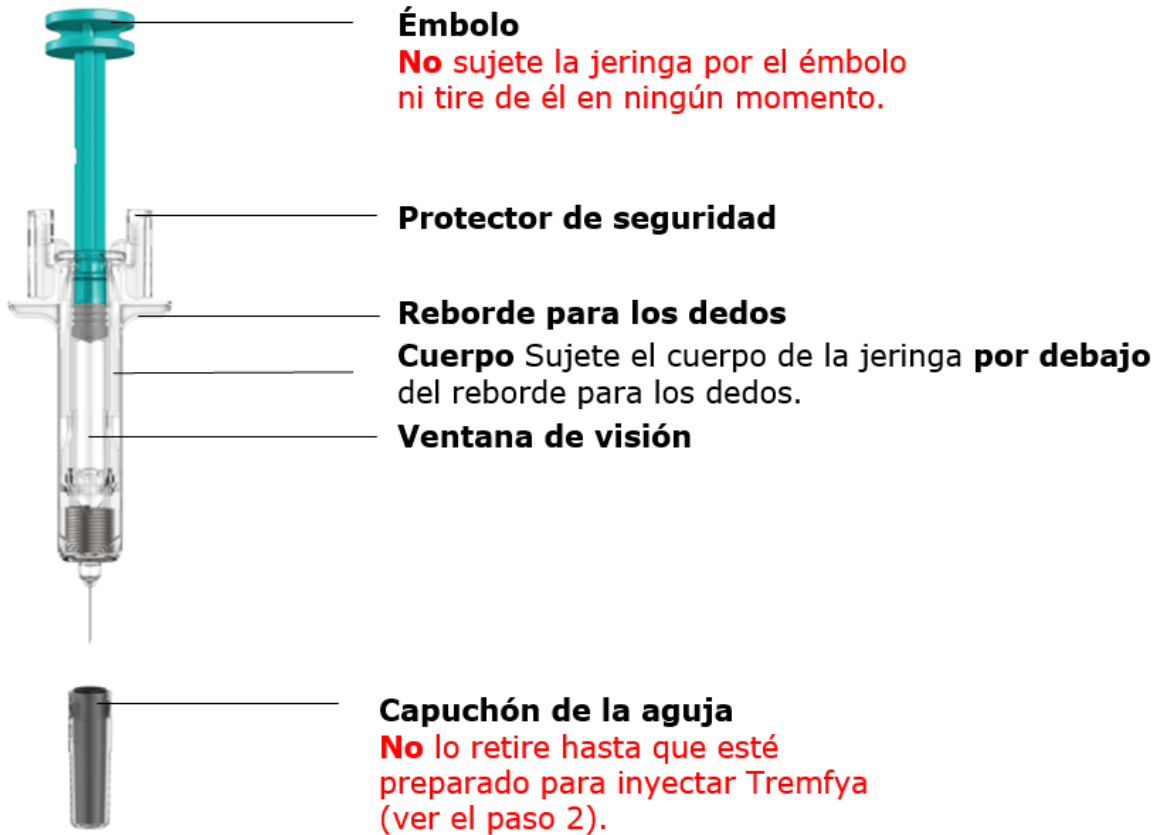
AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Página 72 de 181

Diciembre 8 de 17

## La jeringa precargada a simple vista

Antes de la inyección



Specialist: CPB

MAF revision: LC

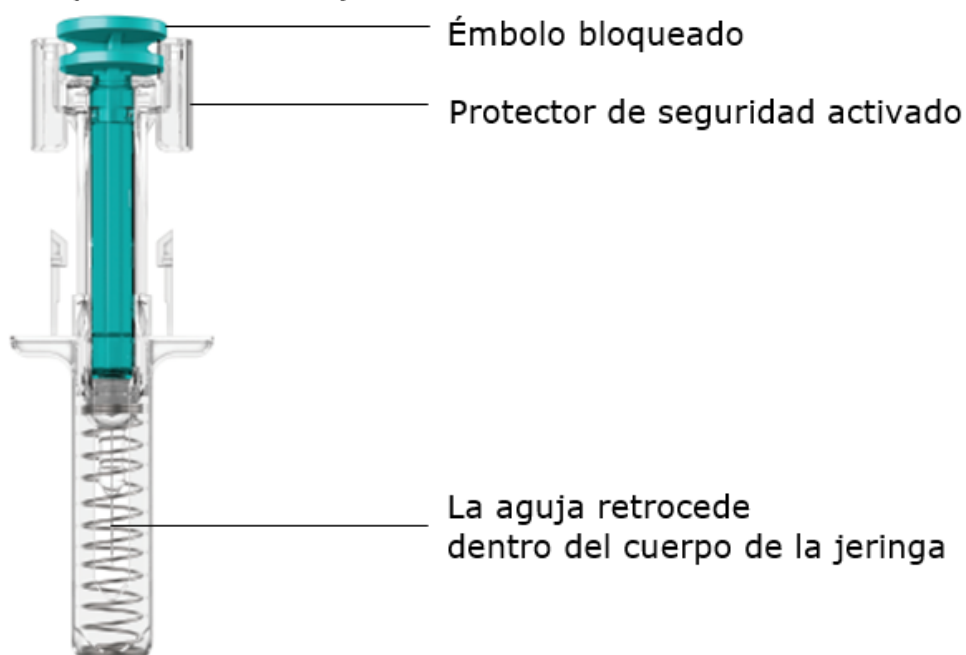
QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es  
Página 73 de 181

Página 9 de 17

## Después de la inyección

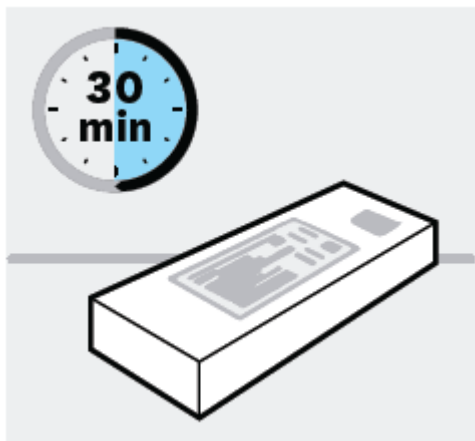


### Usted necesitará este material:

- **1 Algodón con alcohol**
- **1 Bola de algodón o gasa**
- **1 Vendaje adhesivo**
- **1 Recipiente para objetos punzantes**  
(ver el paso 3)



## 1. Prepárese para su inyección



### INSPECCIONE LA CAJA

Retire la caja con la jeringa prellenada .

Mantenga la jeringa prellenada en el envase y póngala en una superficie plana a temperatura ambiente durante **al menos 30 minutos** antes de utilizarla.

**No** la caliente de ninguna otra forma.

**Compruebe la fecha de vencimiento** en la parte posterior de la caja.

**No** use el medicamento después de la fecha de vencimiento.

**No** inyecte el medicamento si las perforaciones en la caja están rotas.

Hable con su médico para que le recete otra vez el medicamento.



### ESCOJA EL SITIO DE LA INYECCIÓN

Seleccione entre las zonas siguientes para ponerse la inyección:

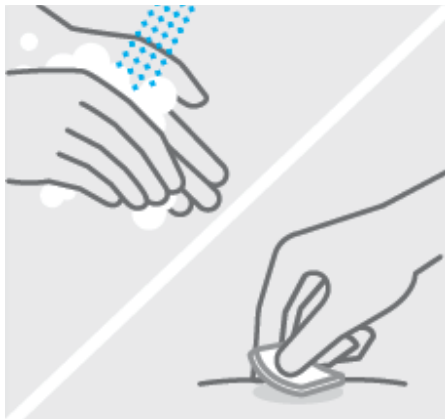
- **Parte delantera de los muslos** (recomendado)
- Parte inferior del abdomen

**No** use el área de 5 centímetros alrededor del ombligo.

- Parte posterior de la parte superior del brazo (si un cuidador le pone la inyección)

**No** inyecte en piel dolorida, con hematomas, roja, descamada o dura.

**No** inyecte en zonas con cicatrices o estrías.

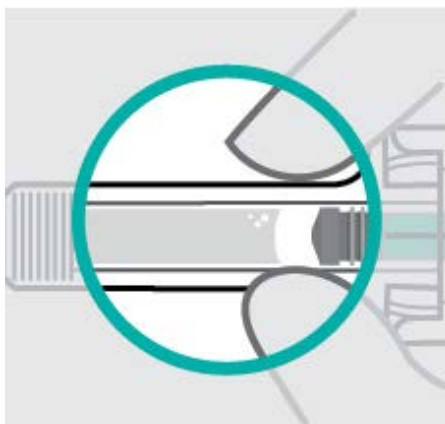


### **Limpie el lugar de inyección**

Lávese bien las manos con agua tibia y jabón.

Limpie la zona de inyección elegida con un algodón con alcohol y deje que se seque.

**No** toque, abanique o sople en el lugar de inyección después de haberlo limpiado.



### **Inspeccione el líquido**

Saque la jeringa prellenada de la caja.

Compruebe el líquido en la ventana de visualización. El líquido debe ser transparente o de color amarillo claro y puede contener partículas diminutas translúcidas o blancas. También pueden verse una o más burbujas de aire.

Esto es normal.

**No** inyecte si el líquido está turbio o tiene un color anormal, o contiene partículas grandes. Si no está seguro, consulte a su médico para que le recete otra vez el medicamento.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

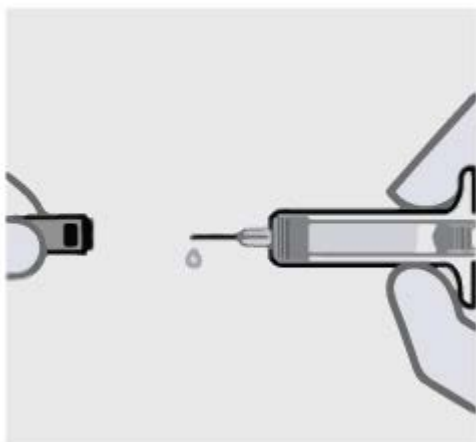
QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es  
Página 77 de 181

Décimo 12 de 17

## 2. Inyecte TREMFYA® utilizando la jeringa prellenada



### RETIRE LA CUBIERTA DE LA AGUJA

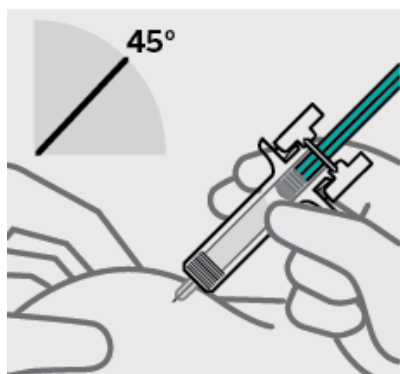
Sostenga la jeringa por el cuerpo y retire el capuchón de la aguja.  
Es normal ver una gota de líquido.

**Inyecte en los 5 minutos siguientes a la retirada del capuchón de la aguja.**

**No** vuelva a poner el capuchón porque se podría dañar la aguja.

**No** toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie.

**No** use la jeringa prellenada de TREMFYA®, si se cae. Consulte a su médico para que le recete otra vez el medicamento.



### Coloque los dedos e introduzca la aguja

Ponga los dedos pulgar, índice y medio **directamente debajo del soporte para los dedos**, tal como se indica.

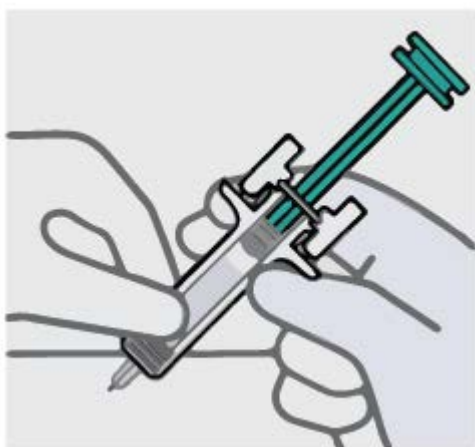
**No** toque el émbolo o el área sobre el soporte para los dedos porque esto podría activar el dispositivo de seguridad de la aguja.

Utilice la otra mano para pellizcar la piel en el lugar de inyección.

Coloque la jeringa en un ángulo de 45° con respecto a la piel.

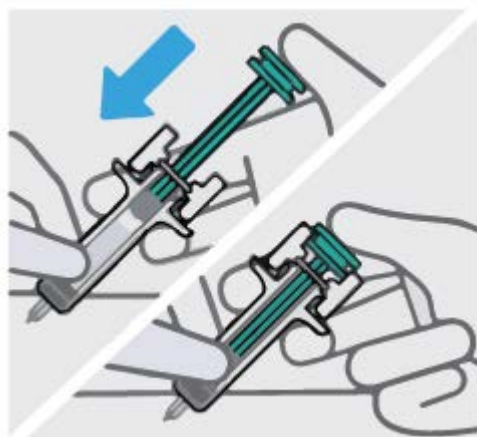
Es importante que pellizque una cantidad de piel suficiente para **inyectar bajo la piel** y no en el músculo.

Introduzca la aguja con un movimiento rápido como si lanzase un dardo.



### SUELTE LA PIEL Y LIBERE SU MANO

Utilice su mano libre para agarrar el cuerpo de la jeringa.



### EMPUJE el émbolo

Coloque el pulgar de la mano contraria sobre el émbolo y apriételo **hasta que se detenga**.



### LIBERE LA PRESIÓN SOBRE EL émbolo

El protector de seguridad cubrirá la aguja y **la aguja** de su piel.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Página 79 de 181

Página 15 de 17

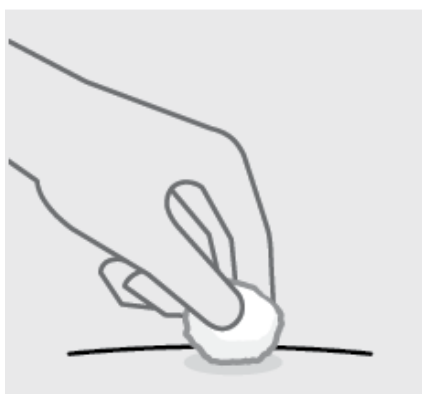
### 3. Después de la inyección



#### DESCARTE LA JERINGA PRELLENADA USADA

Ponga la jeringa utilizada en un recipiente para objetos punzantes después de usarla.

Cuando el recipiente esté lleno, elimine el material según las instrucciones de su médico o .



#### Compruebe el lugar de inyección

Puede haber una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de inyección. Mantenga la presión sobre la piel con una bola de algodón o una gasa hasta que la hemorragia se detenga.

**No** frote el lugar de inyección.

Si es necesario, cubra el lugar de inyección con una venda.

¡Su inyección ha finalizado!



#### ¿Necesita ayuda?

Consulte a su médico cualquier pregunta que pueda tener. Para recibir ayuda adicional o compartir su experiencia, consulte la información de contacto de su representante local en el prospecto.

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Página 80 de 181

Página 16 de 17

## MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado por: Cilag AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Suiza.

Importado por: Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Mendoza 1259 - C1428DJG - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 59.012  
Directora Técnica: Farm. Georgina Rodriguez

### Centro de Atención al Cliente

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

Por teléfono: 0800 122 0238

® Marca Registrada

**Fecha de última revisión:**

Specialist: CPB

MAF revision: LC

QC: GFM

HA approval date:

AR\_GUSE\_solINJ\_PIL-IFU\_EUPI May-20\_V2.0+D\_es

Página 81 de 181

Página 17 de 17



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** INF. PACIENTE EX-2019-99979868

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.09 19:52:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.09 19:52:50 -03:00