

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tremfya 45 mg/0,45 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 45 mg guselkumab i 0,45 ml opløsning. 1 ml opløsning indeholder 100 mg guselkumab.

Hver fyldt pen kan afgive 0,1 ml til 0,45 ml (svarende til 10 mg til 45 mg guselkumab) i trin af 0,05 ml.

Guselkumab er et fuldt humant immunoglobulin G1-lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistof (mAb), som fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpstof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,3 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion) i fyldt pen (VarioJect)

Opløsningen er klar og farveløs til lys gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler og har en pH-målværdi på 5,8 og en omtrentlig osmolaritet på 367,5 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Tremfya er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos børn og unge over 6 år, som er kandidater til systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af plaque-psoriasis.

Dosering

Den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml er til pædiatriske patienter i alderen 6 år og derover med en legemsvægt under 40 kg.

Hver fyldt pen er til engangsbrug hos en enkelt patient og skal bortskaffes umiddelbart efter brug.

Pædiatrisk plaque-psoriasis (6 til 17 år)

Børn over 6 år med en legemsvægt under 40 kg

Den anbefalede dosis er vist nedenfor i tabel 1, op til højst 45 mg, administreret ved subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge.

Tabel 1: Anbefalet guselkumab dosis til subkutan injektion hos pædiatriske patienter med en legemsvægt under 40 kg

Legemsvægt (kg) (på doseringstidspunktet)	Dosis (mg)
12-15 kg	20
16-19 kg	25
20-23 kg	30
24-26 kg	35
27-30 kg	40
31-39 kg	45

Børn over 6 år med en legemsvægt over 40 kg

Der fås en fyldt injektionssprøjte med 100 mg til børn med en legemsvægt på 40 kg eller derover. Se dosering og administration i pkt. 4.2 i produktresuméet for Tremfya 100 mg fyldt injektionssprøjte.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos pædiatriske patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling.

Glemt dosis

Hvis en dosis bliver glemt, skal dosen administreres så hurtigt som muligt. Derefter skal doseringen genoptages som normalt.

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Tremfya er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Disse tilstande forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af monoklonale antistoffer, og dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig. Yderligere oplysninger om eliminering af guselkumab findes i pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Tremfyas sikkerhed og virkning hos patienter under 6 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun subkutan anvendelse. Hvis det er muligt, skal hudområder med aktiv psoriasis undgås som injektionssteder.

Tremfya er ikke beregnet til selvadministration hos pædiatriske patienter. Efter passende træning i subkutan injektionsteknik, kan en omsorgsperson injicere Tremfya, hvis en læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt. Lægen skal dog sikre sig, at der sker den nødvendige medicinske opfølgning. Omsorgspersonen skal have besked på at injicere den ordinerede mængde af opløsningen i henhold til den "Brugsanvisning", som medfølger i kartonen. For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk betydningsfulde aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og

batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Guselkumab kan øge risikoen for infektion. Der må ikke påbegyndes behandling hos patienter med en klinisk betydningsfuld aktiv infektion, før infektionen har fortaget sig eller er passende behandlet.

Patienter i behandling med guselkumab skal have besked på at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på klinisk betydningsfuld kronisk eller akut infektion. Hvis patienten udvikler en klinisk betydningsfuld eller alvorlig infektion, eller ikke responderer på standardbehandling, skal patienten overvåges nøje, og behandlingen skal seponeres, indtil infektionen har fortaget sig.

Undersøgelse for tuberkulose inden behandling

Inden behandlingen påbegyndes, skal patienten undersøges for tuberkuloseinfektion. Patienter, der får guselkumab, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen. Antituberkuløs behandling skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Nogle alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekom adskillige dage efter behandling med guselkumab, herunder tilfælde af urticaria og dyspnø. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af guselkumab seponeres med det samme og passende behandling iværksættes.

Forhøjede levertransaminaser

I kliniske studier af psoriasisartrit blev der observeret en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos patienter, der fik behandling med guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med patienter, der fik behandling med guselkumab hver 8. uge eller placebo (se pkt. 4.8).

Vaccinationer

Inden behandlingen påbegyndes, skal det overvejes at sikre, at patienten har fået alle aldersrelevante vaccinationer i henhold til aktuelle retningslinjer for vaccination. Levende vacciner bør ikke anvendes til patienter, som samtidigt behandles med guselkumab. Der foreligger ingen data om respons på levende eller inaktive vacciner.

Inden vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandlingen afbrydes i mindst 12 uger efter den sidste dosis og behandlingen kan genoptages mindst 2 uger efter vaccinationen. Den ordinerende læge skal læse produktresuméet for den specifikke vaccine for at få yderligere oplysninger om og vejledning i samtidig brug af immunsupprimerende midler efter vaccination.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat 80-indhold

Dette lægemiddel indeholder 0,3 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med CYP450-substrater

I et fase I-studie hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis var ændringer i systemisk eksponering ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) for midazolam, S-warfarin, omeprazol, dextromethorphan og koffein efter en enkelt dosis af guselkumab ikke klinisk relevante, hvilket tyder på ringe sandsynlighed for interaktion mellem guselkumab og substrater for forskellige CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2). Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsupprimerende behandling eller lysbehandling

Sikkerheden og virkningen af guselkumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling er ikke blevet vurderet i psoriasisstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 12 uger efter behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af guselkumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tremfya undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om guselkumab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i brystmælk i løbet af de første få dage efter fødslen, for kort tid derefter at falde til lave koncentrationer. Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn i løbet af denne periode ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tremfya skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Se pkt. 5.3 for oplysninger om udskillelse af guselkumab i mælk hos dyr (cynomolgusaber).

Fertilitet

Virkningen af guselkumab på human fertilitet er ikke blevet vurderet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tremfya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var luftvejsinfektioner (ca. 8 % af patienterne i studierne af colitis ulcerosa, 11 % af patienterne i studierne af Crohns sygdom, og 15 % af patienterne i de kliniske studier af psoriasis og psoriasisartrit).

Den overordnede sikkerhedsprofil hos patienter i behandling med Tremfya er den samme som hos

patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 2 viser en liste over bivirkninger fra kliniske studier med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom samt indberettede bivirkninger fra erfaringen efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Tabel 2: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner
	Ikke almindelig	Herpes simplex-infektioner
	Ikke almindelig	Tinea-infektioner
	Ikke almindelig	Gastroenteritis
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed
	Sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjede transaminaser
	Ikke almindelig	Nedsat neutrofiltal

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktionstest, hypertransaminasæmi) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (8,6 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutant hver 4. uge, og 8,3 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutant hver 8. uge), i forhold til placebogruppen (4,6 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (som ovenfor) hos 12,9 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, og 11,7 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge.

På baggrund af laboratorievurderinger var de fleste transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre grænse for normal (ULN). Transaminaseforhøjelser fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN var ikke hyppige og forekom oftere i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (tabel 3). Et lignende mønster for hyppighed, fordelt på sværhedsgrad og behandlingsgruppe, blev observeret indtil afslutningen af det 2-årige kliniske fase III-studie med psoriasisartrit.

Tabel 3: Hyppighed af patienter med transaminaseforhøjelser efter *baseline* i to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit

	Til og med uge 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c
ALAT					
> 1 til ≤ 3 x ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 til ≤ 5 x ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
> 1 til ≤ 3 x ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 til ≤ 5 x ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebokontrolleret periode.

^b patienter, som var randomiseret til placebo ved *baseline* og overgik til guselkumab, er ikke medtaget.

^c antal patienter med mindst én vurdering efter *baseline* for den specifikke laboratorietest inden for perioden.

I de kliniske studier med psoriasis over en periode på 1 år var hyppigheden af transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) for den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, den samme som den, der blev set hos den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge i studierne med psoriasisartrit. Over en periode på 5 år steg forekomsten af transaminaseforhøjelse ikke pr. år med guselkumab-behandling. De fleste transaminaseforhøjelser var ≤ 3 x ULN.

I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede induktionsperiode (uge 0-12) hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser og forhøjede leverfunktionstests) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (1,7 % af patienterne) i forhold til placebogruppen (0,6 % af patienterne). I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktion og forhøjede leverfunktionstests) hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 4,1 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 2,4 %.

På baggrund af laboratorievurderinger i puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var hyppigheden af forhøjet ALAT eller forhøjet ASAT lavere end den, der blev observeret i kliniske fase III-studier af psoriasisartrit. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede periode (uge 12) rapporteret forhøjelser i ALAT (< 1 % af patienterne) og ASAT (< 1 % af patienterne) ≥ 3x ULN hos patienter behandlet med guselkumab. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret forhøjelser i ALAT og/eller ASAT ≥ 3x ULN hos 2,7 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 2,6 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 1,9 %. I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

Nedsat neutrofil

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofil i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab

(0,9 %), end i placebogruppen (0 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofilital hos 0,9 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab. I de fleste tilfælde var nedgangen i neutrofilital i blodet let, forbigående og ikke forbundet med infektion og førte ikke til seponering af behandlingen.

Gastroenteritis

I den placebokontrollerede periode i to kliniske fase III-studier med psoriasis forekom gastroenteritis hyppigere i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (1,1 %), end i placebogruppen (0,7 %). Til og med uge 264 rapporterede 5,8 % af alle de patienter, der blev behandlet med guselkumab, gastroenteritis. Gastroenteritis som bivirkning var ikke af svær grad og medførte ikke seponering af guselkumab til og med uge 264. Hyppigheden af observeret gastroenteritis i kliniske studier med psoriasisartrit i den placebokontrollerede periode var den samme som den, der blev observeret i de kliniske studier med psoriasis.

Reaktioner på injektionsstedet

I perioden til og med uge 48 i to kliniske fase III-studier med psoriasis var 0,7 % af injektionerne af guselkumab og 0,3 % af injektionerne af placebo forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Til og med uge 264 var 0,4 % af injektionerne med guselkumab forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet var generelt af let til moderat sværhedsgrad, ingen var alvorlige og én førte til seponering af guselkumab.

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit var antallet af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet til og med uge 24, lavt og lidt højere i guselkumab-grupperne end i placebogruppen: 5 (1,3 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, 4 (1,1 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge og 1 (0,3 %) patient i den gruppe, der fik placebo. Én patient seponerede guselkumab på grund af en reaktion på injektionsstedet i den placebokontrollerede periode af de kliniske studier med psoriasisartrit. Til og med 1 år var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet, 1,6 % og 2,4 % i henholdsvis den guselkumab-gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og den gruppe, der fik behandling hver 4. uge. Samlet set var forekomsten af injektioner forbundet med reaktioner på injektionsstedet, der blev observeret i den placebokontrollerede periode i de kliniske studier med psoriasisartrit, den samme som den observerede forekomst i de kliniske studier med psoriasis.

I det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 44, 7,9 % (2,5 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge (guselkumab 200 mg blev administreret som to injektioner af 100 mg i det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa), og ingen reaktioner på injektionsstedet i den gruppe, der fik guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

I kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 4,1 % (0,8 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 1,4 % (0,6 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. Overordnet set var reaktionerne på injektionsstedet milde, og ingen af dem var alvorlige.

I et klinisk fase III-studie af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 7 % (1,3 % af injektionerne) i den gruppe, der fik 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 4,3 % (0,7 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

Immunogenicitet

Guselkumabs immunogenicitet blev vurderet med en sensitiv og lægemiddeltolerant immunanalyse.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med psoriasis og psoriasisartrit udviklede 5 % (n = 145) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 52 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 8 % (n = 12) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,4 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I puljede fase III-analyser af patienter med psoriasis udviklede cirka 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 264 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 5 % antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,76 % af alle patienter, som fik behandling med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I det pædiatriske fase III-studie udviklede 18 % (n = 21) af pædiatriske psoriasispatienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 44 uger. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ingen antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende. Antistoffer mod guselkumab var ikke forbundet med ændringer i farmakokinetik, klinisk virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet. Antallet af patienter, der var positive for antistoffer mod guselkumab, er dog for lavt til at træffe endelige konklusioner vedrørende indvirkningen på guselkumabs virkning og sikkerhed.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med colitis ulcerosa, udviklede cirka 12 % (n = 58) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab i op til 56 uger, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde cirka 16 % (n = 9) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 2 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 5 % (n = 30) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 7 % (n = 2) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af disse patienter, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

Pædiatrisk population

Plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed er blevet vurderet i et placebo- og aktiv-kontrolleret fase III-studie hos pædiatriske patienter med moderat til svær plaque-psoriasis. I dette kliniske studie blev sikkerheden vurderet i op til 52 uger hos 120 patienter i alderen 6 til 17 år. Sikkerhedsprofilen for subkutan injektion af guselkumab ved brug af den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml eller den fyldte injektionssprøjte med 100 mg hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der blev rapporteret i studiet med voksne med plaque-psoriasis (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser af guselkumab på op til 1.200 mg såvel som subkutane doser på op til 400 mg ved et enkelt doseringsbesøg er blevet administreret i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet via antigenbindingsstedet. IL-23 er et cytokin, der er involveret i inflammatorisk respons og immunrespons. Ved at blokere IL-23 og forhindre binding til IL-23 receptorerne hæmmer guselkumab IL-23-afhængig cellesignalering og frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner.

Patienter med plaque-psoriasis har forhøjede IL-23-niveauer i huden. I *in vitro*-modeller blev det påvist, at guselkumab hæmmer bioaktiviteten af IL-23 ved at blokere dets interaktion med IL-23-receptorer på celleoverfladen, hvilket forstyrrer IL-23-medieret signal-, aktiverings- og cytokin-kaskader. Guselkumabs kliniske virkning på plaque-psoriasis og psoriasisartrit sker gennem blokade af IL-23-cytokinet.

Myeloidceller, der udtrykker Fc-gammareceptor 1 (CD64), er påvist at være en dominerende kilde til IL-23 i inflammatorisk væv ved psoriasis. Det er påvist *in vitro*, at guselkumab blokerer IL-23 og binder til CD64. Disse resultater viser, at guselkumab er i stand til at neutralisere IL-23 ved den cellulære kilde til inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I et fase I-studie resulterede behandling med guselkumab i reduceret ekspression af IL-23/Th17-gener og psoriasis-forbundne genekspressionsprofiler, påvist ved analyser af mRNA indhentet fra biopsier af aktive plaques fra patienter med plaque-psoriasis i uge 12 sammenlignet med *baseline*. I det samme fase I studie resulterede behandling med guselkumab i forbedring af histologiske målinger af psoriasis i uge 12, inklusive reduktioner i epidermal tykkelse og T-celledensitet. Desuden blev der observeret reducerede serumkoncentrationer af IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos patienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier med plaque-psoriasis. Disse resultater stemmer overens med den kliniske fordel, der er observeret ved behandling af plaque-psoriasis med guselkumab.

Hos patienter med psoriasisartrit i fase III-studier var serumkoncentrationerne af akutfaseproteinerne C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6 samt Th17-effektorcytokinerne IL-17A, IL-17F og IL-22 forhøjede ved *baseline*. Guselkumab nedsatte koncentrationerne af disse proteiner inden for 4 uger efter behandlingens begyndelse. Guselkumab reducerede yderligere niveauerne af disse proteiner ved uge 24 i forhold til *baseline* og i forhold til placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis hos voksne

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svær plaque-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) vurderede guselkumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo og adalimumab hos 1.829 voksne patienter. De patienter, der blev randomiseret til guselkumab (n = 825), fik 100 mg i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 20 (VOYAGE 2). De patienter, der blev randomiseret til adalimumab (n = 582), fik 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 1 efterfulgt af 40 mg hver 2. uge indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 23 (VOYAGE 2). I begge studier fik de patienter, der blev randomiseret til placebo (n = 422), 100 mg guselkumab i uge 16, 20 samt hver 8. uge derefter. I VOYAGE 1 begyndte alle patienter, herunder dem, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 52. I VOYAGE 2 blev de patienter, der blev randomiseret til guselkumab i uge 0, som var PASI 90-respondere (*Psoriasis Area and Severity Index*) i uge 28, randomiseret igen til enten at fortsætte behandling med guselkumab hver 8. uge (vedligeholdelsesbehandling) eller at få placebo (seponeringsbehandling). Seponeringsbehandlede patienter genoptog behandlingen med guselkumab (administreret på tidspunktet for genoptagelse af behandlingen, 4 uger senere og derefter hver 8. uge), hvis de oplevede mindst 50 % tab af deres PASI-forbedring i uge 28. Patienter, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, som var PASI 90-non-respondere, fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. I VOYAGE 2 begyndte alle patienter at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 76.

Sygdomskaraktistika ved *baseline* svarede til hinanden for undersøgelsespopulationerne i VOYAGE 1 og 2, med et median legemsoverfladeareal (BSA) på henholdsvis 22 % og 24 %, en median PASI-score ved *baseline* på 19 for begge studier, en median score for indeks for dermatologisk livskvalitet (DLQI) ved *baseline* på henholdsvis 14 og 14,5, en score for *Investigator Global Assessment* (IGA) ved *baseline* på svær for henholdsvis 25 % og 23 % af patienterne samt psoriasisartrit i anamnesen for henholdsvis 19 % og 18 % af patienterne.

Af alle de patienter, der deltog i VOYAGE 1 og 2, var henholdsvis 32 % og 29 % behandlingsnaive for både konventionel systemisk og biologisk behandling, henholdsvis 54 % og 57 % havde tidligere fået lysbehandling og henholdsvis 62 % og 64 % havde tidligere fået konventionel systemisk behandling. I begge studier havde 21 % tidligere fået biologisk behandling; 11 % havde fået mindst en TNF α -hæmmer (tumornekrosefaktor alfa) og ca. 10 % havde fået en IL-12/IL-23-hæmmer.

Virkningen af guselkumab blev vurderet i forhold til overordnet hudsygdom, regional sygdom (hovedbund, hænder og fødder og negle) samt livskvalitet og patientrapporterede resultater. Der var to primære endepunkter i VOYAGE 1 og 2: andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på *clear* eller minimal (IGA 0/1), og et PASI 90-respons i uge 16 *versus* placebo (se tabel 4).

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab i uge 16 og sammenlignet med adalimumab i uge 24 og 48. De vigtigste resultater for virkning for de primære og sekundære endepunkter fremgår af tabel 4 nedenfor.

Tabel 4: Oversigt over klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Antal patienter (%)					
	Placebo (n = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (n = 329)	adalimumab (n = 334)	Placebo (n = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (n = 496)	adalimumab (n = 248)
Uge 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
Uge 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b

PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^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
Uge 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 for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

^b p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og adalimumab for de vigtigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligningerne mellem guselkumab og placebo for de co-primære endepunkter.

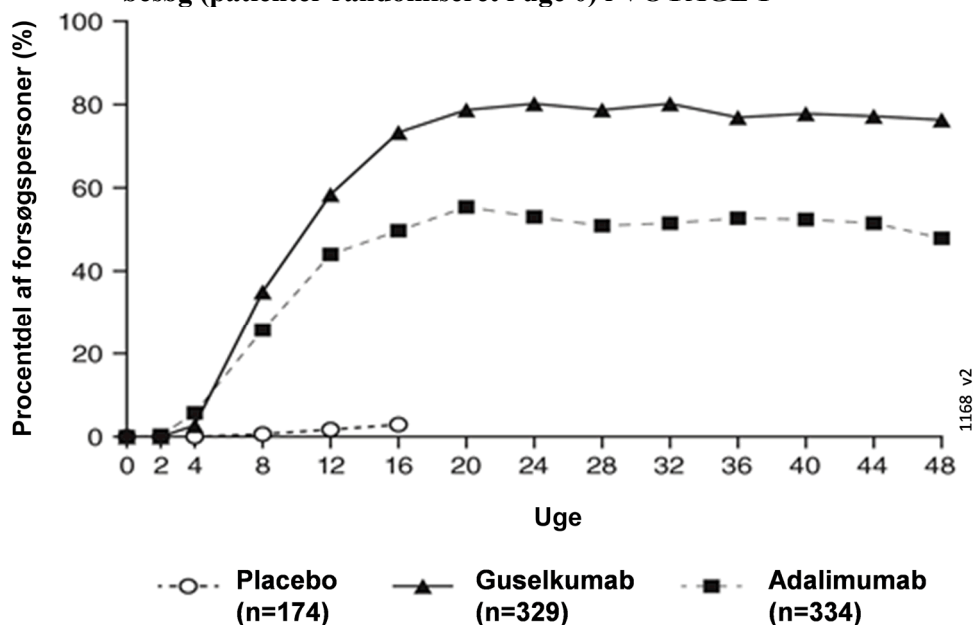
^d der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e p < 0,001 for sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

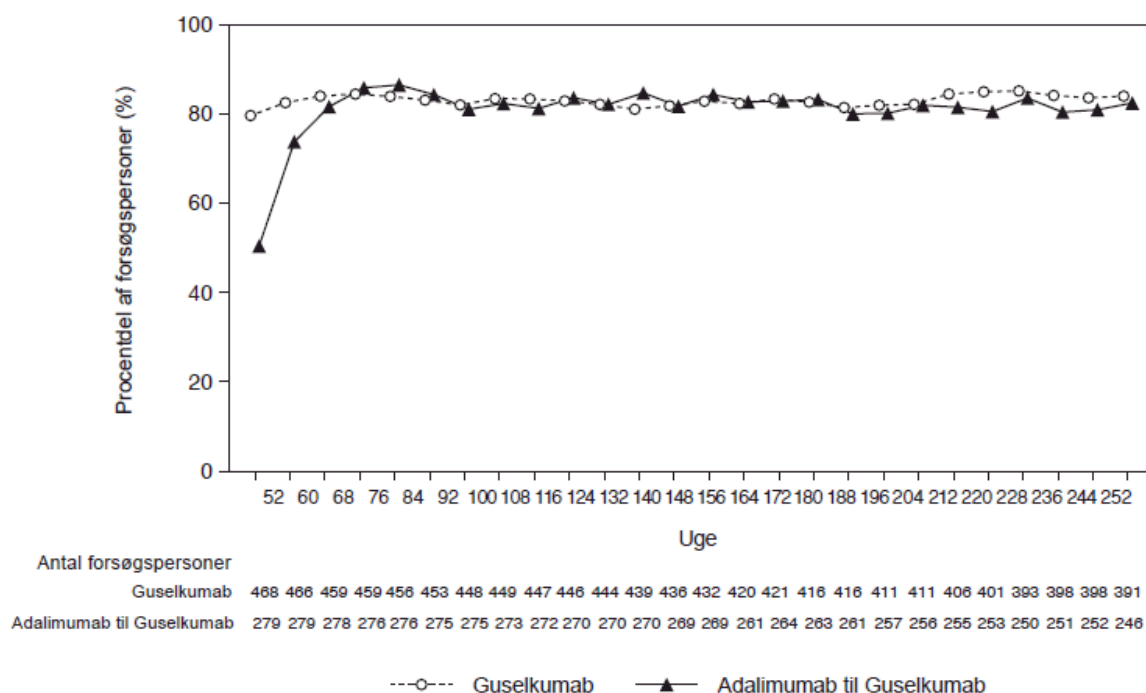
Guselkumab viste hurtig indledende virkning med en signifikant højere procentvis forbedring i PASI sammenlignet med placebo allerede i uge 2 (p < 0,001). Procentdelen af patienter, som opnåede et PASI 90-respons, var numerisk højere for guselkumab end adalimumab startende i uge 8. Forskellen nåede et maksimum omkring uge 20 (VOYAGE 1 og 2) og blev opretholdt til og med uge 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i VOYAGE 1



I VOYAGE 1 blev PASI 90-responsraten opretholdt fra uge 52 til uge 252 hos patienter, som kontinuerligt fik behandling med guselkumab. Hos patienter, som blev randomiseret til adalimumab i uge 0, og som overgik til guselkumab i uge 52, steg PASI 90-responsraten fra uge 52 til og med uge 76 og blev derefter opretholdt til og med uge 252 (se figur 2).

Figur 2: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons per besøg i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1



Virkningen og sikkerheden af guselkumab blev påvist uanset alder, køn, race, legemsvægt, placering af plaques, PASI-sværhedsgrad ved *baseline*, samtidig psoriasisartrit og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Guselkumab var virkningsfuldt hos patienter, som var behandlingsnaive over for konventionel systemisk eller biologisk behandling, eller som var behandlingserfarne med biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % af de patienter, der fik guselkumab som vedligeholdelsesbehandling, PASI 90-respondere i uger 48 sammenlignet med 36,8 % af de patienter, der fik behandlingen seponeret i uge 28 ($p < 0,001$). Tab af PASI 90-respons blev set så tidligt som 4 uger efter seponering af behandling med guselkumab med en median tid til tab af PASI 90-respons på ca. 15 uger. Blandt de patienter, for hvem behandlingen blev seponeret, og som efterfølgende genoptog behandling med guselkumab, havde 80 % genvundet et PASI 90-respons ved vurdering 20 uger efter genoptagelse af behandlingen.

I VOYAGE 2 opnåede henholdsvis 66 % og 76 % af de 112 patienter, der blev randomiseret til adalimumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, et PASI 90-respons efter henholdsvis 20 og 44 ugers behandling med guselkumab. Hertil kommer, at blandt 95 patienter i VOYAGE 2, der blev randomiseret til guselkumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, opnåede henholdsvis 36 % og 41 % et PASI 90-respons med yderligere henholdsvis 20 og 44 ugers fortsat behandling med guselkumab. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra adalimumab til guselkumab.

Regional sygdom

I VOYAGE 1 og 2 blev der set signifikante forbedringer af psoriasis i hovedbund, på hænder og fødder, samt i negle (målt ved henholdsvis ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSI [*Nail Psoriasis Severity Index*]) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med patienter, der fik behandling med placebo, i uge 16 ($p < 0,001$, tabel 5). Guselkumab var bedre end adalimumab for så vidt angår psoriasis i hovedbund samt på

hænder og fødder i uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, med undtagelse af psoriasis på hænder og fødder i uge 24 [VOYAGE 2] og uge 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 5: Oversigt over respons for regional sygdom i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Uge 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 (%)						
Uge 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Uge 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Forbedring i procent, middeltal (SD)						
Uge 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Omfatter kun patienter med ss-IGA-, f-PGA- eller hf-PGA-score ≥ 2 ved *baseline* eller NAPSI-score ved *baseline* > 0 .

^b Omfatter kun patienter, som opnåede en ≥ 2 -grad forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo for det vigtigste sekundære endepunkt.

^d Der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet / patientrapporterede resultater

I både VOYAGE 1 og 2 blev der observeret signifikant større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og i patientrapporterede psoriasis-symptomer (kløe, smerter, brændende fornemmelse, svie og en følelse af, at huden strammer) og -tegn (tør hud, revner, skæl, flagedannelse, rødmen og blødning) som målt ved PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo, i uge 16 (tabel 6). Tegn på forbedring i patientrapporterede resultater blev opretholdt til og med uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1). I VOYAGE 1 blev disse forbedringer opretholdt i den ikke-blindede fase til og med uge 252 hos patienter, der fik kontinuerlig behandling med guselkumab (tabel 7).

Tabel 6: Oversigt over patientrapporterede resultater i uge 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, patienter med <i>baseline</i>-score	170	322	328	248	495	247
Ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit (standardafvigelse)						
Uge 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^a	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD-symptom-score, patienter med <i>baseline</i>-score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-score = 0, n (%)						
Uge 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-tegn-score, patienter med <i>baseline</i>-score > 0	129	248	274	198	411	201
Tegn-score = 0, n (%)						
Uge 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

^b der blev ikke udført sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo for de vigtigste sekundære endepunkter.

Tabel 7: Oversigt over patientrapporterede resultater i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Uge 76	Uge 156	Uge 252	Uge 76	Uge 156	Uge 252
DLQI-score > 1 ved <i>baseline</i> , n	445	420	374	264	255	235
patienter med DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD-symptom-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	347	327	297	227	218	200
Symptom score = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-tegn-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	347	327	297	228	219	201
Tegn-score = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

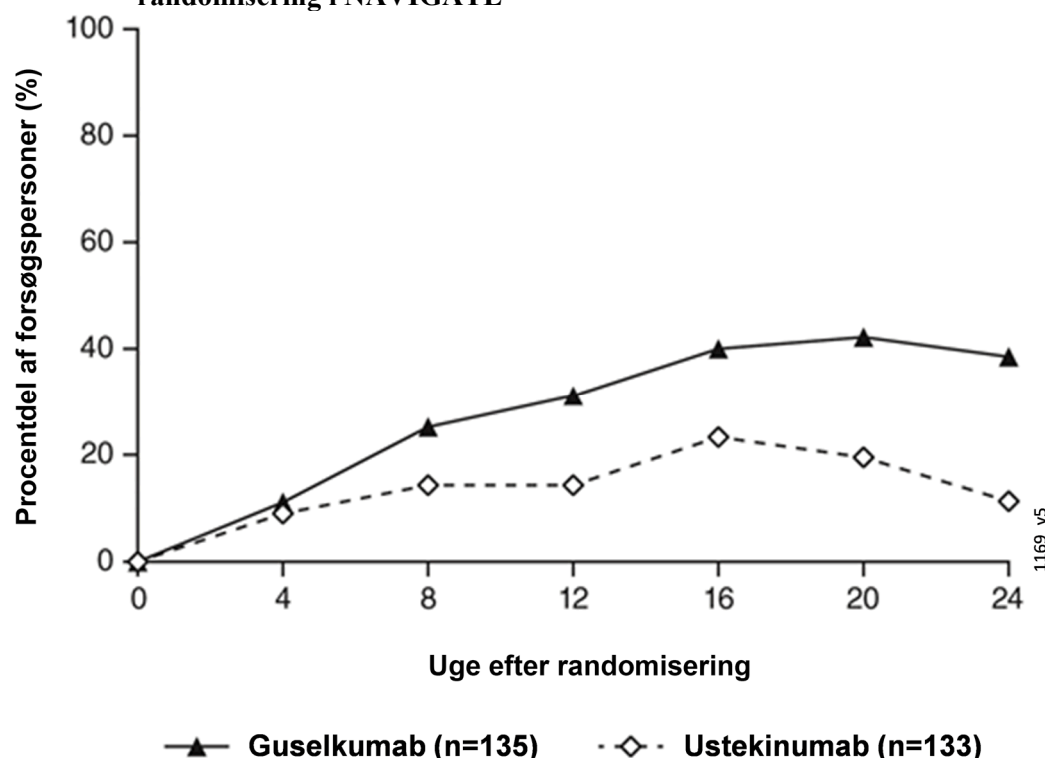
I VOYAGE 2 havde guselkumab-patienter signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helbredsrelateret livskvalitet, angst og depression samt begrænsninger vedrørende erhvervsevne i uge 16 målt ved henholdsvis helbredsspørgeskemaet SF-36 (36-item Short Form), HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) og WLQ (*Work Limitations Questionnaire*). Forbedringerne i SF-36, HADS og WLQ blev alle opretholdt til og med uge 48 og i den ikke-blindede fase til og med uge 252 blandt de patienter, der blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling i uge 28.

NAVIGATE

NAVIGATE-studiet undersøgte virkningen af guselkumab hos patienter, som havde et utilstrækkeligt respons (dvs. som ikke opnåede responset "*clear*" eller "*minimal*" defineret som IGA ≥ 2) på ustekinumab i uge 16. Alle patienter (n = 871) fik ikke-blindet ustekinumab (45 mg $\leq$ 100 kg og 90 mg > 100 kg) i uge 0 og 4. I uge 16 blev 268 patienter med en IGA ≥ 2 -score randomiseret til enten at fortsætte med ustekinumab-behandling (n = 133) hver 12. uge eller at påbegynde guselkumab-behandling (n = 135) i uge 16, 20 og derefter hver 8. uge. *Baseline*-karakteristika for randomiserede patienter var stort set de samme som dem, der blev observeret i VOYAGE 1 og 2.

Efter randomisering var det primære endpoint antallet af besøg efter randomisering mellem uge 12 og 24, hvor patienterne opnåede en IGA-score 0/1 samt havde ≥ 2 graders forbedring. Patienterne blev undersøgt hver 4. uge ved i alt fire besøg. Blandt de patienter, der havde utilstrækkeligt respons på ustekinumab på tidspunktet for randomisering, blev der observeret signifikant større forbedring i virkningen hos patienter, som skiftede til guselkumab-behandling, sammenlignet med patienter, som fortsatte med ustekinumab-behandling. Mellem 12 og 24 uger efter randomisering opnåede guselkumab-patienterne en IGA-score 0/1 med ≥ 2 graders forbedring dobbelt så hyppigt som ustekinumab-patienterne (middeltal henholdsvis 1,5 *versus* 0,7 besøg, $p < 0,001$). En større andel af guselkumab-patienterne sammenlignet med ustekinumab-patienterne opnåede desuden en IGA-score 0/1 og ≥ 2 graders forbedring (henholdsvis 31,1 % *versus* 14,3 %; $p = 0,001$) og et PASI 90-respons (48 % *versus* 23 %; $p < 0,001$) 12 uger efter randomisering. Forskelle i responsrater mellem patienter, der blev behandlet med henholdsvis guselkumab og ustekinumab, blev set allerede 4 uger efter randomisering (henholdsvis 11,1 % og 9,0 %), og de nåede maksimum 24 uger efter randomisering (se figur 3). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Procentdel af patienter, som opnåede IGA-scoren *Clear* (0) eller *Minimal* (1) og mindst en 2-graders forbedring i IGA fra uge 0 til og med uge 24 per besøg efter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Guselkumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med secukinumab blev ligeledes undersøgt i et dobbeltblindet studie. Patienterne blev randomiseret til at få guselkumab (N = 534; 100 mg i uge 0, 4 og hver 8. uge herefter), eller secukinumab (N = 514; 300 mg i uge 0, 1, 2, 3, 4 og hver 4. uge herefter). Den sidste dosis var i uge 44 i begge behandlingsgrupper.

Sygdomskaraktetika ved *baseline* svarede til en population med moderat til svær plaque-psoriasis med et median BSA på 20 %, en median PASI-score på 18 og en IGA-score på svær for 24 % af patienterne.

Guselkumab var bedre end secukinumab målt på det primære endepunkt PASI 90-respons i uge 48 (84,5 % versus 70,0 %, $p < 0,001$). En sammenligning af PASI-responsrater er vist i tabel 8.

Tabel 8: PASI-responsrater i ECLIPSE

	Antal patienter (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Primært endepunkt		
PASI 90-respons i uge 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Vigtigste sekundære endepunkter		
PASI 75-respons i både uge 12 og uge 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI 75-respons i uge 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI 90-respons i uge 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI 100-respons i uge 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

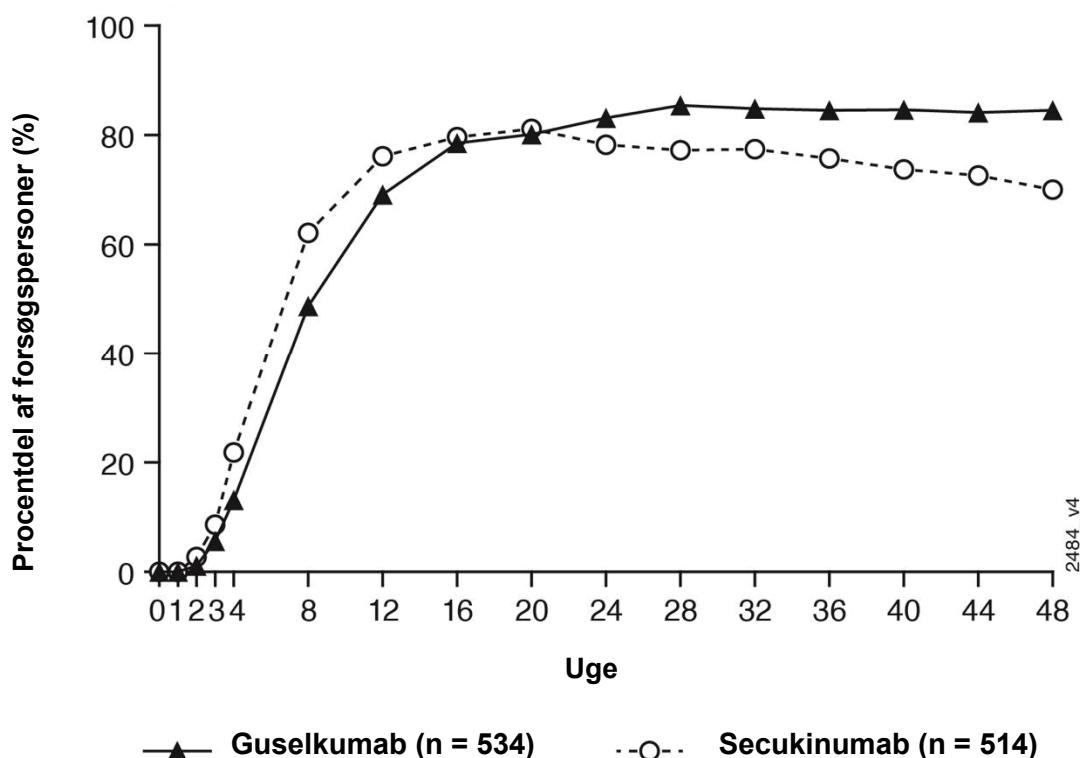
^a $p < 0,001$ for superioritet

^b $p < 0,001$ for non-inferioritet, $p = 0,062$ for superioritet

^c der blev ikke udført formel statistisk afprøvning

PASI 90-responsrater for guselkumab og secukinumab til og med uge 48 er vist i figur 4.

Figur 4: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i ECLIPSE



Pædiatrisk population

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i ét randomiseret, placebo- og aktivt biologisk komparator-kontrolleret multicenterstudie (PROTOSTAR) hos 120 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med moderat til svær plaque-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling, og som ikke opnåede tilstrækkelig kontrol med lysbehandling og/eller topiske behandlinger. PROTOSTAR blev udført i to dele. Del 1 bestod af en 16-ugers randomiseret, placebo- og aktiv komparator-kontrolleret periode efterfulgt af en ukontrolleret periode med seponering og genbehandling eller indledning af behandling med guselkumab til og med uge 52. Del 2 bestod af en ublindt guselkumab-arm til og med uge 52.

De patienter, der blev inkluderet, havde en IGA-score ≥ 3 på en 5-points skala over sygdommens samlede sværhedsgrad, en PASI ≥ 12 og en BSA-involvering ≥ 10 % samt mindst ét af følgende elementer: 1) meget tykke læsioner, 2) klinisk relevant involvering af ansigt, kønsorganer eller hænder/fødder, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % eller 5) IGA = 4. Patienter med guttat, erythroderm eller pustuløs psoriasis blev udelukket.

I del 1 blev 92 patienter i alderen 6 til 17 år randomiseret til at få subkutan injektion af enten guselkumab (n = 41) eller placebo (n = 25) i uge 0, 4 og 12 eller en aktiv biologisk komparator (n = 26) ugentligt. I del 2 blev yderligere 28 unge patienter i alderen 12 til 17 år inkluderet til subkutan injektion af guselkumab i uge 0, 4 og hver 8. uge derefter. I guselkumab-gruppen fik patienter med en legemsvægt under 70 kg 1,3 mg/kg, som blev indgivet med den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml, og patienter med en legemsvægt på 70 kg eller derover fik 100 mg indgivet med den fyldte injektionssprøjte.

Det sammensatte primære endepunkt bestod af andelen af patienter, som havde opnået et PASI 75-respons, og andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på 0 ("cleared") eller 1 ("minimal") ved uge 16. De sekundære endepunkter omfattede, men var ikke begrænset til, andelen af patienter, som

havde opnået et PASI 90-respons, en IGA-score på 0 ("cleared") eller et PASI 100-respons ved uge 16.

Blandt de 92 patienter i den kontrollerede del af studiet var de demografiske karakteristika ved *baseline* generelt sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne. Samlet set var over 55 % drenge/mænd, 85 % var hvide, den gennemsnitlige legemsvægt var cirka 57,3 kg, gennemsnitsalderen var 12,9 år, og 33 % af patienterne var under 12 år.

Sygdomskarakteristikaene ved *baseline* var generelt sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne med en median BSA på 20 % ved *baseline*, en median PASI-score på cirka 17 ved *baseline* og en svær IGA-score ved *baseline* hos 20 % (placebo) og 24 % (guselkumab) af patienterne samt en anamnese med psoriasisartrit hos 3,3 % af patienterne.

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i resultatomålingerne af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uge 16. De vigtigste virkningsresultater for studiets endepunkter er vist i tabel 9 nedenfor.

Tabel 9: Oversigt over endepunkter ved uge 16 i PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	P-værdi
IGA-score "cleared" (0) eller "minimal" (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
IGA-score "cleared" (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
PASI 75-respons, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
PASI 90-respons, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
PASI 100-respons, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Ændring i forhold til baseline i CDLQI, LSMean (95 % CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index*

^a LSMean = mindste kvadraters middelværdi

Efter den 16-ugers placebokontrollerede periode i del 1 i PROTOSTAR fik de guselkumabbehandlede patienter, som havde opnået PASI 90 ved uge 16, seponeret behandlingen. Tab af PASI 90-respons blev noteret så tidligt som 12 uger efter seponering af guselkumabbehandlingen, og mediantiden til tab af PASI 90-respons var cirka 24 uger. Blandt de guselkumabbehandlede patienter, som ikke havde opnået et PASI 90-respons ved uge 16, opnåede 72,2 % af de patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab i yderligere 32 uger, et PASI 75-respons ved uge 52, og 61,1 % havde opnået et PASI 90-respons ved uge 52.

Hos de patienter, som blev randomiseret til placebo ved uge 0, og som ikke havde opnået et PASI 90-respons ved uge 16 og skiftede over til guselkumab, opnåede henholdsvis 95,0 % og 65,0 % et PASI 75- og PASI 90-respons ved uge 52.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Pædiatrisk population

Der blev opnået *steady state*-dalkoncentrationer af guselkumab i serum ved uge 20 hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med moderat til svær plaque-psoriasis, som fik behandling med subkutan injektion af guselkumab ved brug af den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml eller den fyldte injektionssprøjte med 100 mg (se pkt. 4.2). Koncentrationerne lå inden for det interval, der er set hos voksne.

Det anbefalede doseringsregime resulterede i samme forventede guselkumabekspoonering i serum hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis som hos voksne på tværs af legemsvægtintervallet.

Voksen population

Absorption

Efter en enkelt 100 mg subkutan injektion hos raske forsøgspersoner nåede guselkumab en gennemsnitlig ($\pm$ SD) maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrogram/ml med ca. 5,5 dage efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af guselkumab efter en enkelt subkutan injektion af 100 mg blev estimeret til cirka 49 % hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med plaque-psoriasis blev *steady-state* serumkoncentration af guselkumab opnået i uge 20 efter subkutan administration af 100 mg guselkumab i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter. Den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serumkoncentration af guselkumab for *steady-state*, var i to fase III-studier med patienter med plaque-psoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrogram/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrogram/ml.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (V_z) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet ca. 7 til 10 l på tværs af studierne.

Biotransformation

Den nøjagtige metaboliske omsætning af guselkumab er ikke blevet karakteriseret. Som et humant IgG-mAb forventes guselkumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Gennemsnittet for systemisk clearance (Cl) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet 0,288 til 0,479 l/dag på tværs af studierne. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dage hos raske forsøgspersoner og ca. 15 til 18 dage hos patienter med plaque-psoriasis på tværs af studierne.

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at samtidig brug af NSAID'er, orale kortikosteroider og csDMARD'er som f.eks. MTX ikke påvirkede guselkumabs clearance.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering for guselkumab ($C_{\max}$ og AUC) steg på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt subkutan injektion ved doser fra 10 mg til 300 mg hos raske forsøgspersoner eller patienter med plaque-psoriasis

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført et specifikt studie for at fastlægge virkningen af nedsat nyre- eller leverfunktion på guselkumabs farmakokinetik. Renal elimination af intakt guselkumab, et IgG-mAb, forventes at være lav og af mindre betydning. På samme måde forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke clearance af guselkumab, da IgG-mAb'er hovedsagelig elimineres via intracellulær katabolisme. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser hos voksne havde kreatininclearance eller leverfunktion ingen betydningsfuld indvirkning på guselkumabs clearance.

Legemsvægt

Guselkumabs clearance og fordelingsvolumen stiger i takt med legemsvægten, og doserne tilpasses legemsvægten op til 40 kg.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet samt præ- og postnatal udviklingstoksicitet.

I studier med gentagne doser givet til cynomolgusaber var guselkumab veltolereret via intravenøse og subkutane administrationsveje. En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg til aber medførte eksponeringsværdier (AUC), som var mindst 23 gange højere end den maksimale kliniske eksponering efter en intravenøs dosis på 200 mg. Endvidere var der ingen farmakologiske bivirkninger relateret til immuntoksicitet eller kardiovaskulær sikkerhed under udførelsen af toksicitetsstudiet med gentagne doser eller i et målrettet farmakologisk studie af kardiovaskulær sikkerhed hos cynomolgusaber.

Der blev ikke observeret nogen præ-neoplastiske ændringer i histopatologiske vurderinger af dyr, som blev behandlet i op til 24 uger, eller efter en restitutionsperiode på 12 uger, hvorunder det aktive stof kunne påvises i serum.

Der er ikke udført mutagenicitets- eller karcinogenicitetsstudier med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i modermælk fra cynomolgusaber målt på dag 28 efter fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidin-monohydrochlorid-monohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,45 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas, samlet i en fyldt pen til engangsbrug med automatisk kanylebeskyttelse og et stempel med justerbart dosisvalg.

Tremfya leveres i pakninger, som indeholder en fyldt pen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når den fyldte pen er taget ud af køleskabet, skal den forblive i den ydre karton, mens den får lov at nå stuetemperatur. Dette opnås ved at vente i 30 minutter før injektion af Tremfya. Den fyldte pen må ikke omrystes.

Før brug anbefales en visuel inspektion af den fyldte pen. Opløsningen skal være klar, farveløs til let gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler. Tremfya må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar eller misfarvet, eller hvis den indeholder store partikler.

Hver pakning har en "Brugsanvisning", som i detaljer beskriver klargøring og administration af den fyldte pen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1234/012 1 fyldt pen

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. november 2017
Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.

Guselkumab er et fuldt humant immunoglobulin G1-lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistof (mAb), som fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,5 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Opløsningen er klar og farveløs til lys gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler og har en pH-målværdi på 5,8 og en omtrentlig osmolaritet på 367,5 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Plaque-psoriasis hos voksne

Tremfya er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Tremfya er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos børn og unge over 6 år, som er kandidater til systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Tremfya alene eller i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for, en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

Colitis ulcerosa

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

Crohns sygdom

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af lidelser, for hvilke det er indiceret.

Dosering

Plaque-psoriasis hos voksne

Den anbefalede dosis er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist respons efter 16 ugers behandling.

Pædiatrisk plaque-psoriasis (6 til 17 år)

Børn over 6 år med en legemsvægt over 40 kg

Den anbefalede dosis er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge.

Børn over 6 år med en legemsvægt under 40 kg

Der fås en fyldt pen med 45 mg/0,45 ml til børn med en legemsvægt under 40 kg. Se dosering og administration i pkt. 4.2 i produktresuméet for Tremfya 45 mg/0,45 ml fyldt pen.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos pædiatriske patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling.

Psoriasisartrit

Den anbefalede dosis er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge. For patienter med klinisk vurderet høj risiko for ledskader kan det overvejes at give en dosis på 100 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling.

Colitis ulcerosa

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg administreret via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- eller
- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 200 mg.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos

patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Crohns sygdom

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, uge 4, og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning eller
- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 200 mg.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Glemte dosis

Hvis en dosis bliver glemt, skal dosen administreres så hurtigt som muligt. Derefter skal doseringen genoptages som normalt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Der foreligger begrænsede data om patienter i alderen ≥ 65 år og meget begrænsede data om patienter i alderen ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Tremfya er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Disse tilstande forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af monoklonale antistoffer, og dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig. Yderligere oplysninger om eliminering af guselkumab findes i pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Tremfyas sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år med colitis ulcerosa, Crohns sygdom og psoriasisartrit og hos patienter under 6 år med psoriasis er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun subkutan anvendelse. Injektionsstederne omfatter abdomen, lår og bagsiden af overarmen. Tremfya må ikke injiceres i områder hvor huden er øm, forslået, rød, hård, tyk eller skællende. Hvis det er muligt, skal hudområder med aktiv psoriasis undgås som injektionssteder.

Efter passende træning i subkutan injektionsteknik, kan voksne patienter eller omsorgspersoner selv

injisere Tremfya, hvis en læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt. Lægen skal dog sikre sig, at der sker den nødvendige medicinske opfølgning. Voksne patienter eller omsorgspersoner skal have besked på at injisere den fulde mængde af opløsningen i henhold til den "Brugsanvisning", som medfølger i kartonen. Tremfya er ikke beregnet til selvadministration hos pædiatriske patienter. For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk betydningsfulde aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Guselkumab kan øge risikoen for infektion. Der må ikke påbegyndes behandling hos patienter med en klinisk betydningsfuld aktiv infektion, før infektionen har fortaget sig eller er passende behandlet.

Patienter i behandling med guselkumab skal have besked på at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på klinisk betydningsfuld kronisk eller akut infektion. Hvis patienten udvikler en klinisk betydningsfuld eller alvorlig infektion, eller ikke responderer på standardbehandling, skal patienten overvåges nøje, og behandlingen skal seponeres, indtil infektionen har fortaget sig.

Undersøgelse for tuberkulose inden behandling

Inden behandlingen påbegyndes, skal patienten undersøges for tuberkuloseinfektion. Patienter, der får guselkumab, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen. Antituberkuløs behandling skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Nogle alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekom adskillige dage efter behandling med guselkumab, herunder tilfælde af urticaria og dyspnø. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af guselkumab seponeres med det samme og passende behandling iværksættes.

Forhøjede levertransaminaser

I kliniske studier af psoriasisartrit blev der observeret en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos patienter, der fik behandling med guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med patienter, der fik behandling med guselkumab hver 8. uge eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved ordination af guselkumab hver 4. uge til patienter med psoriasisartrit anbefales det at vurdere leverenzymmer ved baseline og derefter i henhold til rutinemæssig patientbehandling. Hvis der observeres stigninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT], og der er formodning om lægemiddelinduceret leverskade, skal behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil denne diagnose er udelukket.

Vaccinationer

Inden behandlingen påbegyndes, skal det overvejes at sikre, at patienten har fået alle relevante vaccinationer i henhold til aktuelle retningslinjer for vaccination. Levende vacciner bør ikke anvendes til patienter, som samtidigt behandles med guselkumab. Der foreligger ingen data om respons på levende eller inaktive vacciner.

Inden vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandlingen afbrydes i mindst 12 uger efter den sidste dosis og behandlingen kan genoptages mindst 2 uger efter vaccinationen. Den ordinerende læge skal læse produktresuméet for den specifikke vaccine for at få yderligere oplysninger om og vejledning i samtidig brug af immunsupprimerende midler efter vaccination.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat 80-indhold

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med CYP450-substrater

I et fase I-studie hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis var ændringer i systemisk eksponering ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) for midazolam, S-warfarin, omeprazol, dextromethorphan og koffein efter en enkelt dosis af guselkumab ikke klinisk relevante, hvilket tyder på ringe sandsynlighed for interaktion mellem guselkumab og substrater for forskellige CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2). Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsupprimerende behandling eller lysbehandling

Sikkerheden og virkningen af guselkumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling er ikke blevet vurderet i psoriasisstudier. I psoriasisartritstudier havde samtidig MTX tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

I studier af colitis ulcerosa og Crohns sygdom havde samtidig brug af immunmodulatorer (f.eks. azathioprin [AZA], 6-mercaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 12 uger efter behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af guselkumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tremfya undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om guselkumab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i

brystmælk i løbet af de første få dage efter fødslen, for kort tid derefter at falde til lave koncentrationer. Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn i løbet af denne periode ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tremfya skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Se pkt. 5.3 for oplysninger om udskillelse af guselkumab i mælk hos dyr (cynomolgusaber).

Fertilitet

Virkningen af guselkumab på human fertilitet er ikke blevet vurderet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tremfya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var luftvejsinfektioner (ca. 8 % af patienterne i studierne af colitis ulcerosa, 11 % af patienterne i studierne af Crohns sygdom, og 15 % af patienterne i de kliniske studier af psoriasis og psoriasisartrit).

Den overordnede sikkerhedsprofil hos patienter i behandling med Tremfya er den samme som hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 1 viser en liste over bivirkninger fra kliniske studier med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom samt indberettede bivirkninger fra erfaringen efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner
	Ikke almindelig	Herpes simplex-infektioner
	Ikke almindelig	Tinea-infektioner
	Ikke almindelig	Gastroenteritis
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed
	Sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjede transaminaser
	Ikke almindelig	Nedsat neutrofil

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktionstest, hypertransaminasæmi) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (8,6 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 4. uge, og 8,3 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 8. uge), i forhold til placebogruppen (4,6 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (som ovenfor) hos 12,9 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, og 11,7 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge.

På baggrund af laboratorievurderinger var de fleste transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre grænse for normal (ULN). Transaminaseforhøjelser fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN var ikke hyppige og forekom oftere i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (tabel 2). Et lignende mønster for hyppighed, fordelt på sværhedsgrad og behandlingsgruppe, blev observeret indtil afslutningen af det 2-årige kliniske fase III-studie med psoriasisartrit.

Tabel 2: Hyppighed af patienter med transaminaseforhøjelser efter baseline i to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit

	Til og med uge 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c
ALAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebokontrolleret periode.

^b patienter, som var randomiseret til placebo ved baseline og overgik til guselkumab, er ikke medtaget.

^c antal patienter med mindst én vurdering efter baseline for den specifikke laboratorietest inden for perioden.

I de kliniske studier med psoriasis over en periode på 1 år var hyppigheden af transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) for den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, den samme som den, der blev set hos den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge i studierne med psoriasisartrit. Over en periode på 5 år steg forekomsten af transaminaseforhøjelse ikke pr. år med guselkumab-behandling. De fleste transaminaseforhøjelser var $\leq 3 \times$ ULN.

I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede induktionsperiode (uge 0-12) hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser og forhøjede leverfunktionstests) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (1,7 % af patienterne) i forhold til placebogruppen (0,6 % af patienterne). I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret bivirkninger i form af

forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzzymer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktion og forhøjede leverfunktionstests) hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 4,1 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 2,4 %.

På baggrund af laboratorievurderinger i puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var hyppigheden af forhøjet ALAT eller forhøjet ASAT lavere end den, der blev observeret i kliniske fase III-studier af psoriasisartrit. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede periode (uge 12) rapporteret forhøjelser i ALAT (< 1 % af patienterne) og ASAT (< 1 % af patienterne) ≥ 3 x ULN hos patienter behandlet med guselkumab. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret forhøjelser i ALAT og/eller ASAT ≥ 3 x ULN hos 2,7 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 2,6 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 1,9 %. I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

Nedsat neutrofil

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofil i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (0,9 %), end i placebogruppen (0 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofil hos 0,9 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab. I de fleste tilfælde var nedgangen i neutrofil i blodet let, forbigående og ikke forbundet med infektion og førte ikke til seponering af behandlingen.

Gastroenteritis

I den placebokontrollerede periode i to kliniske fase III-studier med psoriasis forekom gastroenteritis hyppigere i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (1,1 %), end i placebogruppen (0,7 %). Til og med uge 264 rapporterede 5,8 % af alle de patienter, der blev behandlet med guselkumab, gastroenteritis. Gastroenteritis som bivirkning var ikke af svær grad og medførte ikke seponering af guselkumab til og med uge 264. Hyppigheden af observeret gastroenteritis i kliniske studier med psoriasisartrit i den placebokontrollerede periode var den samme som den, der blev observeret i de kliniske studier med psoriasis.

Reaktioner på injektionsstedet

I perioden til og med uge 48 i to kliniske fase III-studier med psoriasis var 0,7 % af injektionerne af guselkumab og 0,3 % af injektionerne af placebo forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Til og med uge 264 var 0,4 % af injektionerne med guselkumab forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet var generelt af let til moderat sværhedsgrad, ingen var alvorlige og én førte til seponering af guselkumab.

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit var antallet af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet til og med uge 24, lavt og lidt højere i guselkumab-grupperne end i placebogruppen: 5 (1,3 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, 4 (1,1 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge og 1 (0,3 %) patient i den gruppe, der fik placebo. Én patient seponerede guselkumab på grund af en reaktion på injektionsstedet i den placebokontrollerede periode af de kliniske studier med psoriasisartrit. Til og med 1 år var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet, 1,6 % og 2,4 % i henholdsvis den guselkumab-gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og den gruppe, der fik behandling hver 4. uge. Samlet set var forekomsten af injektioner forbundet med reaktioner på injektionsstedet, der blev observeret i den placebokontrollerede periode i de kliniske studier med psoriasisartrit, den samme som den observerede forekomst i de kliniske studier med psoriasis.

I det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 44, 7,9 % (2,5 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge (guselkumab 200 mg blev administreret som to injektioner af 100 mg i det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa), og ingen reaktioner på injektionsstedet i den gruppe, der fik guselkumab 100 mg

subkutan hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

I kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 4,1 % (0,8 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 1,4 % (0,6 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. Overordnet set var reaktionerne på injektionsstedet milde, og ingen af dem var alvorlige.

I et klinisk fase III-studie af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 7 % (1,3 % af injektionerne) i den gruppe, der fik 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 4,3 % (0,7 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

Immunogenicitet

Guselkumabs immunogenicitet blev vurderet med en sensitiv og lægemiddeltolerant immunanalyse.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med psoriasis og psoriasisartrit udviklede 5 % (n = 145) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 52 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 8 % (n = 12) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,4 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I puljede fase III-analyser af patienter med psoriasis udviklede cirka 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 264 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 5 % antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,76 % af alle patienter, som fik behandling med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I det pædiatriske fase III-studie udviklede 18 % (n = 21) af pædiatriske psoriasispatienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 44 uger. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ingen antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende. Antistoffer mod guselkumab var ikke forbundet med ændringer i farmakokinetik, klinisk virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet. Antallet af patienter, der var positive for antistoffer mod guselkumab, er dog for lavt til at træffe endelige konklusioner vedrørende indvirkningen på guselkumabs virkning og sikkerhed.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med colitis ulcerosa, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, udviklede cirka 12 % (n = 58) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab i op til 56 uger, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde cirka 16 % (n = 9) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 2 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 24 af patienter med colitis ulcerosa, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 5 % (n = 30) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 7 % (n = 2) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 0,3 % af de patienter, der blev behandlet

med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af disse patienter, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

Pædiatrisk population

Plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed er blevet vurderet i et placebo- og aktiv-kontrolleret fase III-studie hos pædiatriske patienter med moderat til svær plaque-psoriasis. I dette kliniske studie blev sikkerheden vurderet i op til 52 uger hos 120 patienter i alderen 6 til 17 år. Sikkerhedsprofilen for subkutan injektion af guselkumab ved brug af den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml eller den fyldte injektionssprøjte med 100 mg hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der blev rapporteret i studiet med voksne med plaque-psoriasis (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser af guselkumab på op til 1.200 mg såvel som subkutane doser på op til 400 mg ved et enkelt doseringsbesøg er blevet administreret i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet via antigenbindingsstedet. IL-23 er et cytokin, der er involveret i inflammatorisk respons og immunrespons. Ved at blokere IL-23 og forhindre binding til IL-23 receptorerne hæmmer guselkumab IL-23-afhængig cellesignalering og frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner.

Patienter med plaque-psoriasis har forhøjede IL-23-niveauer i huden. Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom er niveauet af IL-23 forhøjet i kolonvæv. I *in vitro*-modeller blev det påvist, at guselkumab hæmmer bioaktiviteten af IL-23 ved at blokere dets interaktion med IL-23-receptorer på celleoverfladen, hvilket forstyrrer IL-23-medieret signal-, aktiverings- og cytokin-kaskader. Guselkumabs kliniske virkning på plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom sker gennem blokade af IL-23-cytokinet.

Myeloidceller, der udtrykker Fc-gammareceptor 1 (CD64), er påvist at være en dominerende kilde til IL-23 i inflammatorisk væv ved psoriasis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Det er påvist *in vitro*, at guselkumab blokerer IL-23 og binder til CD64. Disse resultater viser, at guselkumab er i stand til at neutralisere IL-23 ved den cellulære kilde til inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I et fase I-studie resulterede behandling med guselkumab i reduceret ekspression af IL-23/Th17-gener og psoriasis-forbundne genekspressionsprofiler, påvist ved analyser af mRNA indhentet fra biopsier af aktive plaques fra patienter med plaque-psoriasis i uge 12 sammenlignet med *baseline*. I det samme fase I studie resulterede behandling med guselkumab i forbedring af histologiske målinger af psoriasis i uge 12, inklusive reduktioner i epidermal tykkelse og T-celledensitet. Desuden blev der observeret reducerede serumkoncentrationer af IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos patienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier med plaque-psoriasis. Disse resultater stemmer overens med den kliniske fordel, der er observeret ved behandling af plaque-psoriasis med guselkumab.

Hos patienter med psoriasisartrit i fase III-studier var serumkoncentrationerne af akutfaseproteinerne C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6 samt Th17-effektorcytokinerne IL-17A, IL-17F og IL-22 forhøjede ved *baseline*. Guselkumab nedsatte koncentrationerne af disse proteiner inden for 4 uger efter behandlingens begyndelse. Guselkumab reducerede yderligere niveauerne af disse proteiner ved uge 24 i forhold til *baseline* og i forhold til placebo.

Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom medførte guselkumab behandling et fald i inflammatoriske markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin til induktionsuge 12, som blev opretholdt igennem et år med vedligeholdelsesbehandling. Serumproteinniveauet af IL-17A, IL-22 og IFN γ blev allerede reduceret i uge 4 og fortsatte med at falde til induktionsuge 12. Guselkumab reducerede også RNA-niveauerne af IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier af kolonslimhinden ved uge 12.

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis hos voksne

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svær plaque-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) vurderede guselkumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo og adalimumab hos 1.829 voksne patienter. De patienter, der blev randomiseret til guselkumab (n = 825), fik 100 mg i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 20 (VOYAGE 2). De patienter, der blev randomiseret til adalimumab (n = 582), fik 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 1 efterfulgt af 40 mg hver 2. uge indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 23 (VOYAGE 2). I begge studier fik de patienter, der blev randomiseret til placebo (n = 422), 100 mg guselkumab i uge 16, 20 samt hver 8. uge derefter. I VOYAGE 1 begyndte alle patienter, herunder dem, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 52. I VOYAGE 2 blev de patienter, der blev randomiseret til guselkumab i uge 0, som var PASI 90-respondere (*Psoriasis Area and Severity Index*) i uge 28, randomiseret igen til enten at fortsætte behandling med guselkumab hver 8. uge (vedligeholdelsesbehandling) eller at få placebo (seponeringsbehandling). Seponeringsbehandlede patienter genoptog behandlingen med guselkumab (administreret på tidspunktet for genoptagelse af behandlingen, 4 uger senere og derefter hver 8. uge), hvis de oplevede mindst 50 % tab af deres PASI-forbedring i uge 28. Patienter, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, som var PASI 90-non-respondere, fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. I VOYAGE 2 begyndte alle patienter at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 76.

Sygdomskaraktistika ved *baseline* svarede til hinanden for undersøgelsespopulationerne i VOYAGE 1 og 2, med et median legemsoverfladeareal (BSA) på henholdsvis 22 % og 24 %, en median PASI-score ved *baseline* på 19 for begge studier, en median score for indeks for dermatologisk livskvalitet (DLQI) ved *baseline* på henholdsvis 14 og 14,5, en score for *Investigator Global Assessment* (IGA) ved *baseline* på svær for henholdsvis 25 % og 23 % af patienterne samt psoriasisartrit i anamnesen for henholdsvis 19 % og 18 % af patienterne.

Af alle de patienter, der deltog i VOYAGE 1 og 2, var henholdsvis 32 % og 29 % behandlingsnaive for både konventionel systemisk og biologisk behandling, henholdsvis 54 % og 57 % havde tidligere fået lysbehandling og henholdsvis 62 % og 64 % havde tidligere fået konventionel systemisk behandling. I begge studier havde 21 % tidligere fået biologisk behandling; 11 % havde fået mindst en TNF α -hæmmer (tumornekrosefaktor alfa) og ca. 10 % havde fået en IL-12/IL-23-hæmmer.

Virksomheden af guselkumab blev vurderet i forhold til overordnet hudsygdom, regional sygdom (hovedbund, hænder og fødder og negle) samt livskvalitet og patientrapporterede resultater. Der var to primære endepunkter i VOYAGE 1 og 2: andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på *clear* eller minimal (IGA 0/1), og et PASI 90-respons i uge 16 *versus* placebo (se tabel 3).

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab i uge 16 og sammenlignet med adalimumab i uge 24 og 48. De vigtigste resultater for virkning for de primære og sekundære endepunkter fremgår af tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Oversigt over klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Antal patienter (%)					
	Placebo (n = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (n = 329)	adalimumab (n = 334)	Placebo (n = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (n = 496)	adalimumab (n = 248)
Uge 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
Uge 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Uge 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

^b p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og adalimumab for de vigtigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligningerne mellem guselkumab og placebo for de co-primære endepunkter.

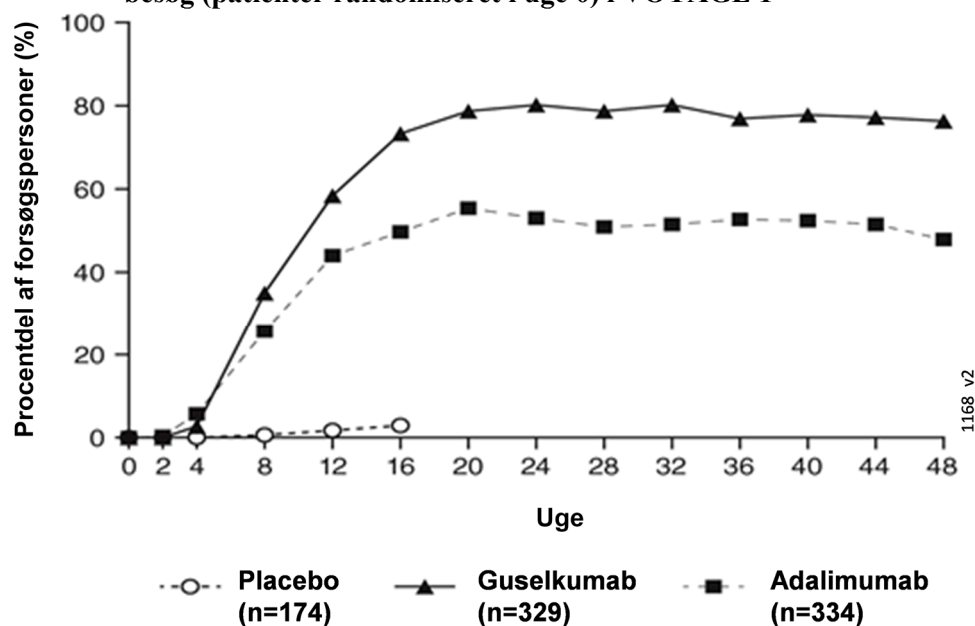
^d der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e p < 0,001 for sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

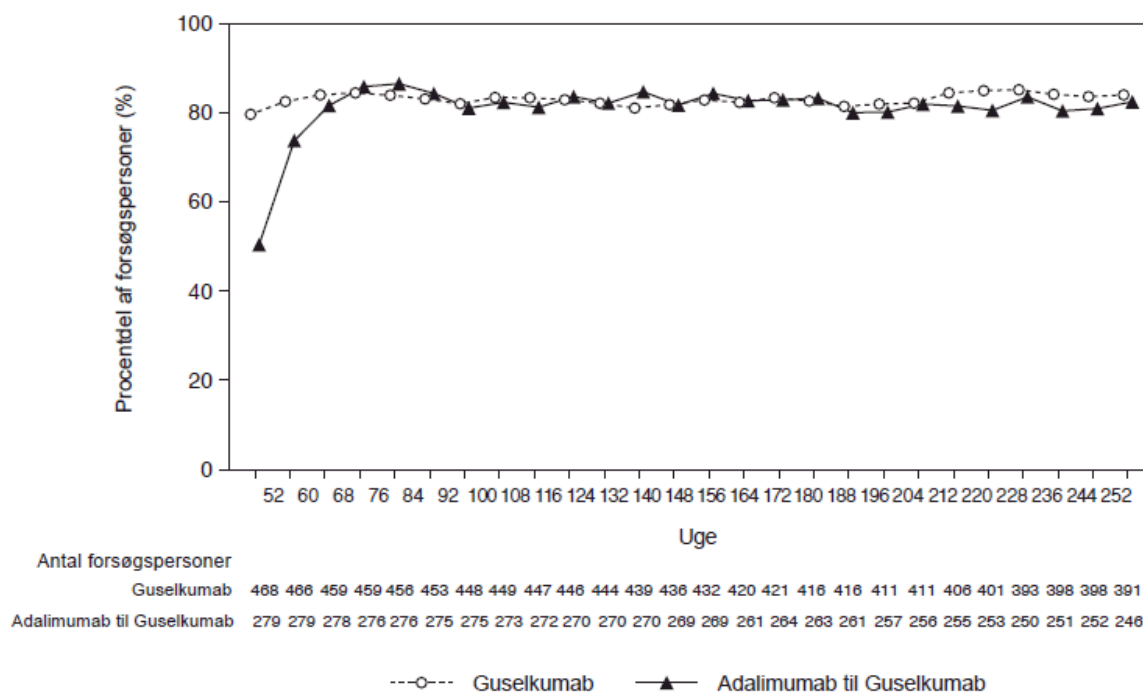
Guselkumab viste hurtig indledende virkning med en signifikant højere procentvis forbedring i PASI sammenlignet med placebo allerede i uge 2 (p < 0,001). Procentdelen af patienter, som opnåede et PASI 90-respons, var numerisk højere for guselkumab end adalimumab startende i uge 8. Forskellen nåede et maksimum omkring uge 20 (VOYAGE 1 og 2) og blev opretholdt til og med uge 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i VOYAGE 1



I VOYAGE 1 blev PASI 90-responsraten opretholdt fra uge 52 til uge 252 hos patienter, som kontinuerligt fik behandling med guselkumab. Hos patienter, som blev randomiseret til adalimumab i uge 0, og som overgik til guselkumab i uge 52, steg PASI 90-responsraten fra uge 52 til og med uge 76 og blev derefter opretholdt til og med uge 252 (se figur 2).

Figur 2: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons per besøg i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1



Virkningen og sikkerheden af guselkumab blev påvist uanset alder, køn, race, legemsvægt, placering af plaques, PASI-sværhedsgrad ved *baseline*, samtidig psoriasisartrit og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Guselkumab var virkningsfuldt hos patienter, som var behandlingsnaive over

for konventionel systemisk eller biologisk behandling, eller som var behandlingserfarne med biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % af de patienter, der fik guselkumab som vedligeholdelsesbehandling, PASI 90-responsere i uge 48 sammenlignet med 36,8 % af de patienter, der fik behandlingen seponeret i uge 28 ($p < 0,001$). Tab af PASI 90-respons blev set så tidligt som 4 uger efter seponering af behandling med guselkumab med en median tid til tab af PASI 90-respons på ca. 15 uger. Blandt de patienter, for hvem behandlingen blev seponeret, og som efterfølgende genoptog behandling med guselkumab, havde 80 % genvundet et PASI 90-respons ved vurdering 20 uger efter genoptagelse af behandlingen.

I VOYAGE 2 opnåede henholdsvis 66 % og 76 % af de 112 patienter, der blev randomiseret til adalimumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, et PASI 90-respons efter henholdsvis 20 og 44 ugers behandling med guselkumab. Hertil kommer, at blandt 95 patienter i VOYAGE 2, der blev randomiseret til guselkumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, opnåede henholdsvis 36 % og 41 % et PASI 90-respons med yderligere henholdsvis 20 og 44 ugers fortsat behandling med guselkumab. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra adalimumab til guselkumab.

Regional sygdom

I VOYAGE 1 og 2 blev der set signifikante forbedringer af psoriasis i hovedbund, på hænder og fødder, samt i negle (målt ved henholdsvis ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSII [*Nail Psoriasis Severity Index*]) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med patienter, der fik behandling med placebo, i uge 16 ($p < 0,001$, tabel 4). Guselkumab var bedre end adalimumab for så vidt angår psoriasis i hovedbund samt på hænder og fødder i uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, med undtagelse af psoriasis på hænder og fødder i uge 24 [VOYAGE 2] og uge 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 4: Oversigt over respons for regional sygdom i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Uge 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 (%)						
Uge 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Uge 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSII (N)^a	99	194	191	140	280	140
Forbedring i procent, middeltal (SD)						
Uge 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Omfatter kun patienter med ss-IGA-, f-PGA- eller hf-PGA-score ≥ 2 ved *baseline* eller NAPSII-score ved *baseline* > 0 .

^b Omfatter kun patienter, som opnåede en ≥ 2 -grad forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo for det vigtigste sekundære endepunkt.

^d Der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet / patientrapporterede resultater

I både VOYAGE 1 og 2 blev der observeret signifikant større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (Dermatology Life Quality Index) og i patientrapporterede psoriasis-symptomer (kløe, smerter, brændende fornemmelse, svie og en følelse af, at huden strammer) og -tegn (tør hud, revner, skæl, flagedannelse, rødmen og blødning) som målt ved PSSD (Psoriasis Symptoms and Signs Diary) hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo, i uge 16 (tabel 5). Tegn på forbedring i patientrapporterede resultater

blev opretholdt til og med uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1). I VOYAGE 1 blev disse forbedringer opretholdt i den ikke-blindede fase til og med uge 252 hos patienter, der fik kontinuerlig behandling med guselkumab (tabel 6).

Tabel 5: Oversigt over patientrapporterede resultater i uge 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Placebo	VOYAGE 1 guselkumab	adalimumab	Placebo	VOYAGE 2 guselkumab	adalimumab
DLQI , patienter med <i>baseline</i> -score	170	322	328	248	495	247
Ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit (standardafvigelse)						
Uge 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^a	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD-symptom-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-score = 0, n (%)						
Uge 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-tegn-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	129	248	274	198	411	201
Tegn-score = 0, n (%)						
Uge 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

^b der blev ikke udført sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^c p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo for de vigtigste sekundære endepunkter.

Tabel 6: Oversigt over patientrapporterede resultater i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1

	Uge 76	guselkumab Uge 156	Uge 252	adalimumab-guselkumab Uge 76	Uge 156	Uge 252
DLQI -score > 1 ved <i>baseline</i> , n	445	420	374	264	255	235
patienter med DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD-symptom-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	347	327	297	227	218	200
Symptom score = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-tegn-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	347	327	297	228	219	201
Tegn-score = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

I VOYAGE 2 havde guselkumab-patienter signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helbredsrelateret livskvalitet, angst og depression samt begrænsninger vedrørende erhvervsevne i uge 16 målt ved henholdsvis helbredsspørgeskemaet SF-36 (36-item Short Form), HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) og WLQ (*Work Limitations Questionnaire*). Forbedringerne i SF-36, HADS og WLQ blev alle opretholdt til og med uge 48 og i den ikke-blindede fase til og med uge 252 blandt de patienter, der blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling i uge 28.

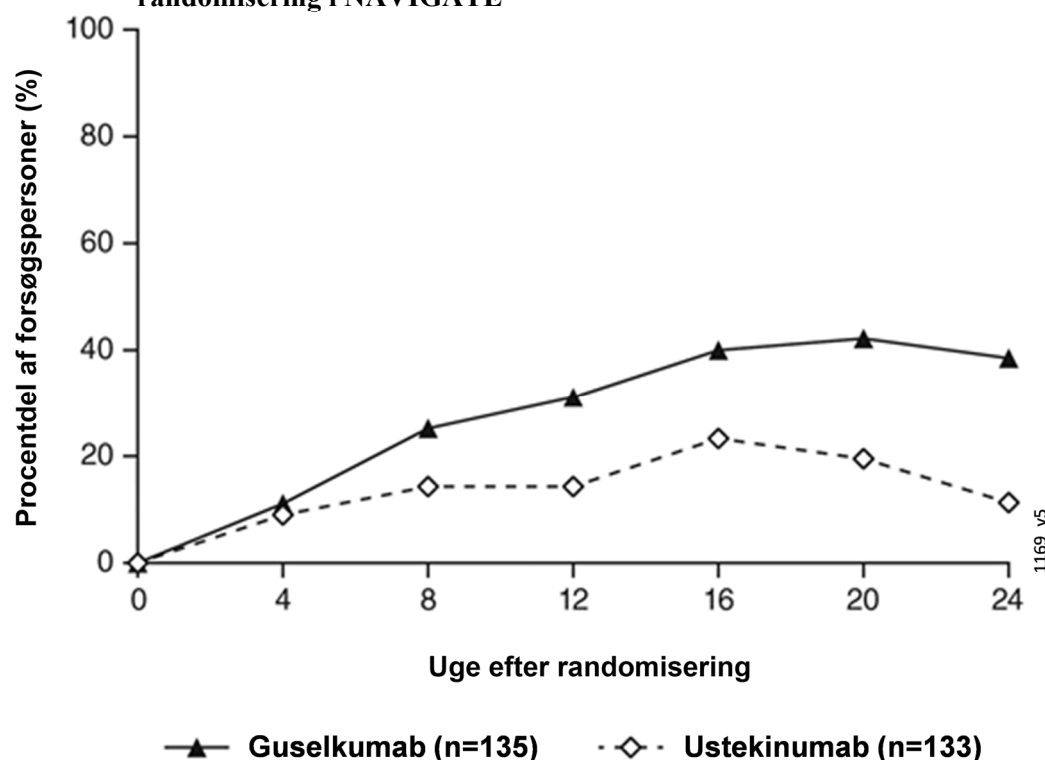
NAVIGATE

NAVIGATE-studiet undersøgte virkningen af guselkumab hos patienter, som havde et utilstrækkeligt respons (dvs. som ikke opnåede responset "*clear*" eller "*minimal*" defineret som IGA ≥ 2) på ustekinumab i uge 16. Alle patienter (n = 871) fik ikke-blindet ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg og

90 mg > 100 kg) i uge 0 og 4. I uge 16 blev 268 patienter med en IGA ≥ 2 -score randomiseret til enten at fortsætte med ustekinumab-behandling (n = 133) hver 12. uge eller at påbegynde guselkumab-behandling (n = 135) i uge 16, 20 og derefter hver 8. uge. *Baseline*-karakteristika for randomiserede patienter var stort set de samme som dem, der blev observeret i VOYAGE 1 og 2.

Efter randomisering var det primære endpoint antallet af besøg efter randomisering mellem uge 12 og 24, hvor patienterne opnåede en IGA-score 0/1 samt havde ≥ 2 graders forbedring. Patienterne blev undersøgt hver 4. uge ved i alt fire besøg. Blandt de patienter, der havde utilstrækkeligt respons på ustekinumab på tidspunktet for randomisering, blev der observeret signifikant større forbedring i virkningen hos patienter, som skiftede til guselkumab-behandling, sammenlignet med patienter, som fortsatte med ustekinumab-behandling. Mellem 12 og 24 uger efter randomisering opnåede guselkumab-patienterne en IGA-score 0/1 med ≥ 2 graders forbedring dobbelt så hyppigt som ustekinumab-patienterne (middeltal henholdsvis 1,5 *versus* 0,7 besøg, $p < 0,001$). En større andel af guselkumab-patienterne sammenlignet med ustekinumab-patienterne opnåede desuden en IGA-score 0/1 og ≥ 2 graders forbedring (henholdsvis 31,1 % *versus* 14,3 %; $p = 0,001$) og et PASI 90-respons (48 % *versus* 23 %; $p < 0,001$) 12 uger efter randomisering. Forskelle i responsrater mellem patienter, der blev behandlet med henholdsvis guselkumab og ustekinumab, blev set allerede 4 uger efter randomisering (henholdsvis 11,1 % og 9,0 %), og de nåede maksimum 24 uger efter randomisering (se figur 3). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Procentdel af patienter, som opnåede IGA-scoren *Clear* (0) eller *Minimal* (1) og mindst en 2-graders forbedring i IGA fra uge 0 til og med uge 24 per besøg efter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Guselkumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med secukinumab blev ligeledes undersøgt i et dobbeltblindet studie. Patienterne blev randomiseret til at få guselkumab (N = 534; 100 mg i uge 0, 4 og hver 8. uge herefter), eller secukinumab (N = 514; 300 mg i uge 0, 1, 2, 3, 4 og hver 4. uge herefter). Den sidste dosis var i uge 44 i begge behandlingsgrupper.

Sygdomskarakteristika ved *baseline* svarede til en population med moderat til svær plaque-psoriasis med et mediant BSA på 20 %, en median PASI-score på 18 og en IGA-score på svær for 24 % af patienterne.

Guselkumab var bedre end secukinumab målt på det primære endepunkt PASI 90-respons i uge 48 (84,5 % *versus* 70,0 %, $p < 0,001$). En sammenligning af PASI-responsrater er vist i tabel 7.

Tabel 7: PASI-responsrater i ECLIPSE

	Antal patienter (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Primært endepunkt		
PASI 90-respons i uge 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Vigtigste sekundære endepunkter		
PASI 75-respons i både uge 12 og uge 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI 75-respons i uge 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI 90-respons i uge 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI 100-respons i uge 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

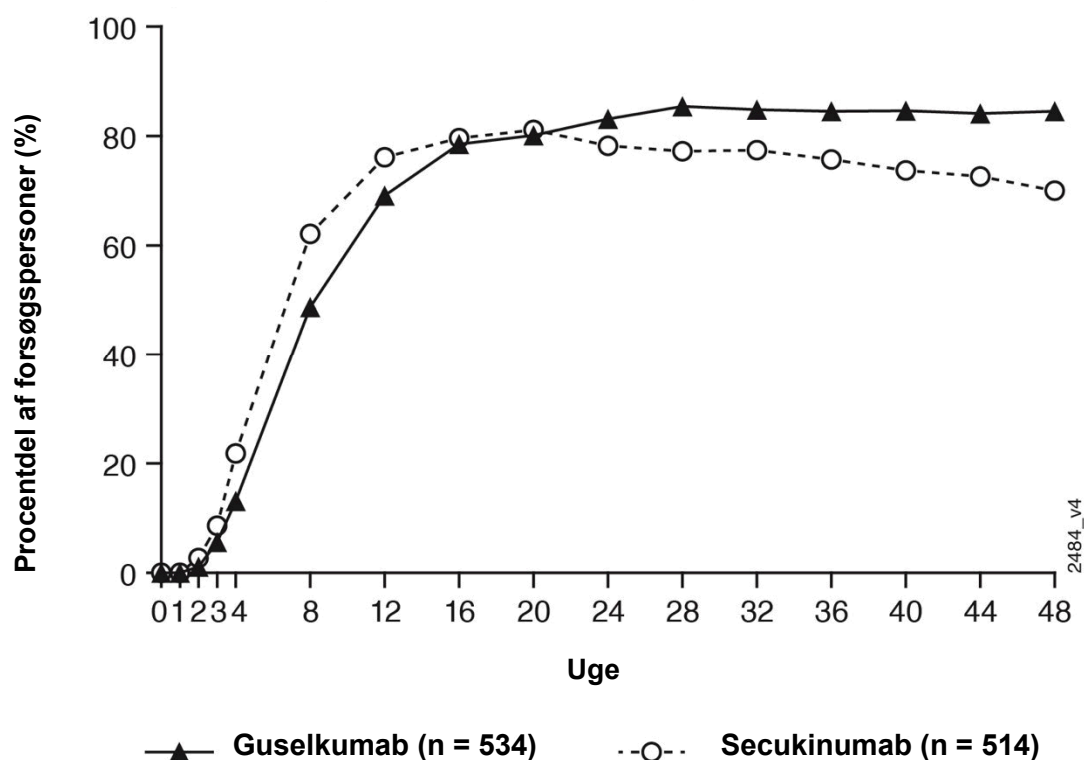
^a $p < 0,001$ for superioritet

^b $p < 0,001$ for non-inferioritet, $p = 0,062$ for superioritet

^c der blev ikke udført formel statistisk afprøvning

PASI 90-responsrater for guselkumab og secukinumab til og med uge 48 er vist i figur 4.

Figur 4: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i ECLIPSE



Psoriasisartrit (PsA)

Det er blevet påvist, at guselkumab forbedrer tegn og symptomer, fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet samt reducerer progressionsraten for perifer ledsade hos voksne patienter med aktiv PsA.

DISCOVER 1 og DISCOVER 2

To randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) evaluerede guselkumabs sikkerhed og virkning *versus* placebo hos voksne patienter med aktiv PsA (≥ 3 hævede og ≥ 3 ømme led samt et CRP-niveau (C-reaktivt protein) på $\geq 0,3$ mg/dl i

DISCOVER 1 og ≥ 5 hævede og ≥ 5 ømme led samt et CRP-niveau på $\geq 0,6$ mg/dl i DISCOVER 2), på trods af behandling med et konventionelt syntetisk (cs)DMARD, apremilast eller et nonsteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID). Patienterne i disse studier havde fået diagnosen PsA på baggrund af klassifikationskriterierne for psoriasisartrit (CASPAR - Classification criteria for Psoriatic Arthritis) med en median varighed af 4 år. Patienter med forskellige undertyper af PsA blev inkluderet i begge studier, herunder polyartikulær artrit med fravær af gigtknuder (40 %), spondylitis med perifer artrit (30 %), asymmetrisk perifer artrit (23 %), involvering af distale interfalangealled (7 %) og arthritis mutilans (1 %). Flere end henholdsvis 65 % og 42 % af patienterne havde entesitis og dactylitis ved *baseline*, og flere end 75 % af patienterne havde psoriasis med hudinvolvering på ≥ 3 % BSA. DISCOVER 1 og DISCOVER 2 evaluerede henholdsvis 381 og 739 patienter, som fik behandling med guselkumab 100 mg administreret ved uge 0 og 4 og derefter hver 8. uge eller guselkumab 100 mg hver 4. uge eller placebo. I uge 24 overgik patienter fra begge studier, der havde fået placebo, til at få guselkumab 100 mg hver 4. uge. Ca. 58 % af patienterne i begge studier fortsatte med stabile doser af MTX (≤ 25 mg/uge).

I begge studier havde over 90 % af patienterne tidligere brugt csDMARD. I DISCOVER 1 havde 31 % af patienterne tidligere fået anti-TNF α -behandling. I DISCOVER 2 var alle patienter naive over for biologisk behandling.

Tegn og symptomer

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målingerne af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uge 24. Det primære endepunkt i begge studier var den procentdel af patienter, der opnåede et ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uge 24. De vigtigste virkningsresultater er vist i tabel 8.

Tabel 8: Kliniske responser i DISCOVER 1 og DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N = 126)	guselkumab 100 mg hver 8. uge (N = 127)	guselkumab 100 mg hver 4. uge (N = 128)	Placebo (N = 246)	guselkumab 100 mg hver 8. uge (N = 248)	guselkumab 100 mg hver 4. uge (N = 245)
ACR 20-respons						
Uge 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Uge 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
ACR 50-respons						
Uge 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Uge 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
ACR 70-respons						
Uge 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
LS Mean-ændringⁱ i DAS 28 (CRP) fra <i>baseline</i>						
Uge 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b

Forskel fra placebo (95 % CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimal sygdomsaktivitet (MDA)						
Uge 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Patienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
IGA-respons^h						
Uge 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
PASI 90-respons						
Uge 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Uge 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (primært endepunkt)

^b p < 0,001 (vigtigste sekundære endepunkt)

^c p = 0,006 (vigtigste sekundære endepunkt)

^d ikke statistisk signifikant p = 0,086 (vigtigste sekundære endepunkt)

^e nominel p < 0,001

^f nominel p = 0,012

^g ikke formelt testet i den hierarkiske test procedure, nominel p < 0,001 (vigtigste sekundære endepunkt)

^h defineret som et IGA-respons på 0 ("cleared") eller 1 (minimal) og ≥ 2 -grads reduktion i forhold til *baseline* i IGA-psoriasis score

ⁱ LSMean-ændring = ændring i mindste kvadraters middelværdi

Klinisk respons blev opretholdt op til uge 52, som vurderet ved responsrater for ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (se tabel 9).

Tabel 9: Kliniske responser i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 ved uge 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respons	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respons	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respons	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Ændring i DAS 28 (CRP) fra <i>baseline</i>				
N ^c	112	123	234	227
Middelværdi (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228

% respons	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Patienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved baseline				
IGA-respons				
N ^b	75	88	170	173
% respons	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respons	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Der var ingen placebo-gruppe efter uge 24.

^b Evaluerbare patienter med observeret respons.

^c Patienter med en observeret ændring fra *baseline*.

Klinisk respons blev opretholdt op til uge 100, som vurderet ved responsrater for ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 i DISCOVER 2 (se tabel 10).

Tabel 10: Klinisk respons i DISCOVER 2 ved uge 100^a

	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge
ACR 20		
N ^b	223	219
% respons	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% respons	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% respons	39,3 %	38,6 %
Ændring i DAS 28 (CRP) fra <i>baseline</i>		
N ^c	223	219
Middelværdi (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% respons	44,6 %	42,7 %
Patienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved baseline		
IGA-respons		
N ^b	165	170
% respons	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
% respons	75,0 %	80,0 %

^a Der var ingen placebo-gruppe efter uge 24.

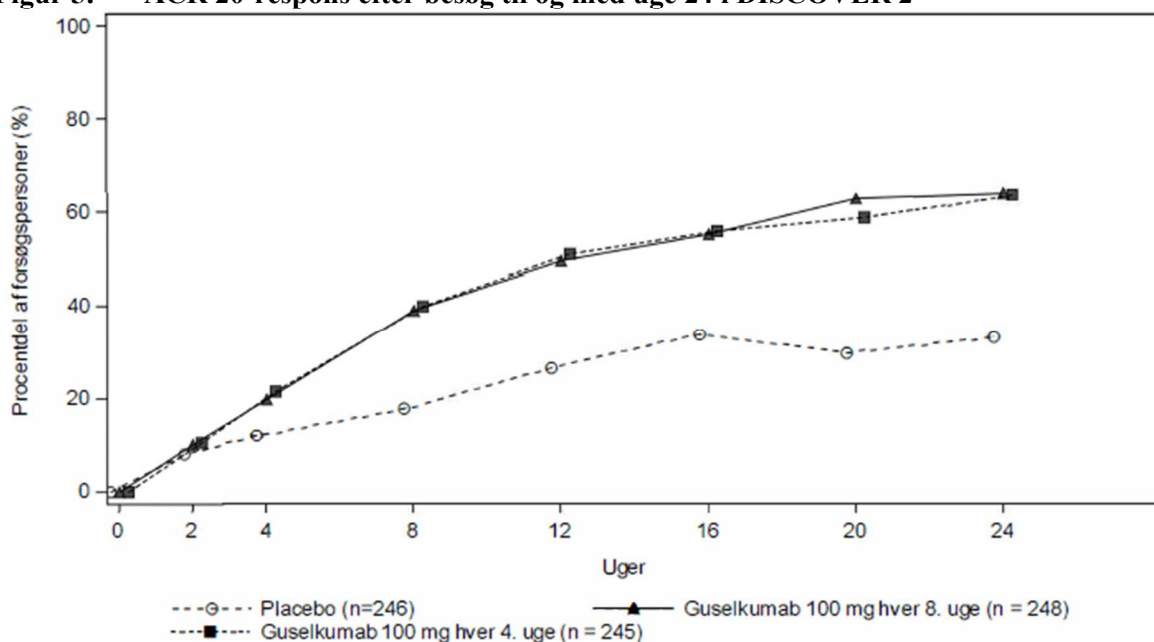
^b Evaluerbare patienter med observeret respons.

^c Patienter med en observeret ændring fra *baseline*.

Respons over tid

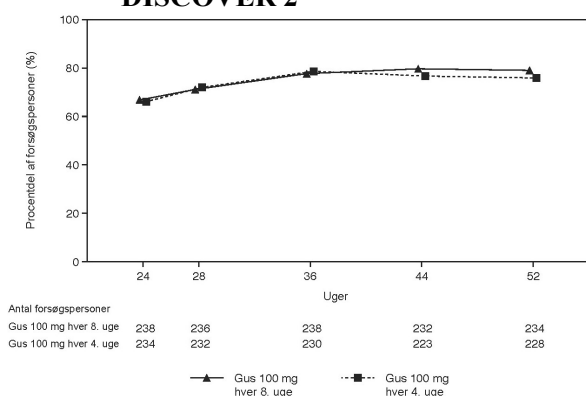
I DISCOVER 2 blev der observeret et større ACR 20-respons i begge guselkumab-grupper sammenlignet med placebo så tidligt som uge 4, og behandlingsforskellen fortsatte med at stige over tid til og med uge 24 (figur 5).

Figur 5: ACR 20-respons efter besøg til og med uge 24 i DISCOVER 2

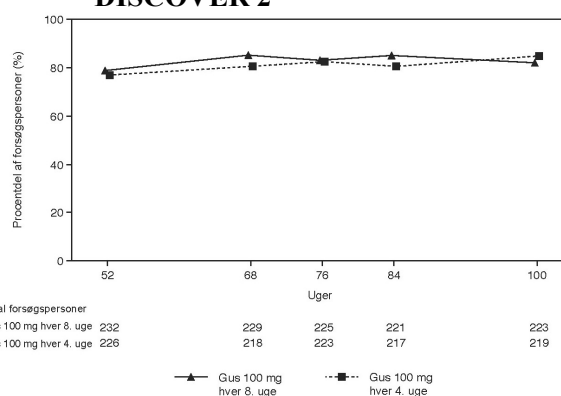


I DISCOVER 2 blev ACR 20-respons opretholdt fra uge 24 til uge 52 for patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab ved uge 24 (se figur 6). ACR 20-respons blev opretholdt fra uge 52 til uge 100 for patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab ved uge 52 (se figur 7).

Figur 6: ACR 20-respons efter besøg fra uge 24 til og med uge 52 i DISCOVER 2



Figur 7: ACR 20-respons efter besøg fra uge 52 til og med uge 100 i DISCOVER 2



Observerede responser i guselkumab-grupperne var ens uafhængigt af samtidig brug af csDMARD, herunder MTX (DISCOVER 1 og 2). Desuden afdækkede undersøgelse af alder, køn, race, legemsvægt og tidligere brug af csDMARD (DISCOVER 1 og 2) samt tidligere brug af anti-TNF α (DISCOVER 1) ikke forskelle i respons på guselkumab blandt disse undergrupper.

I DISCOVER 1 og 2 blev der påvist forbedringer i alle komponenter af ACR-scorer, herunder patientens vurdering af smerter. Ved uge 24 i begge studier var andelen af patienter, som havde opnået et modificeret PsARC-respons (*PsA response criteria response*) større i guselkumab-grupperne sammenlignet med placebo. PsARC-responser blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Dactylitis og entesitis blev vurderet på baggrund af puljerede data fra DISCOVER 1 og 2. Ved uge 24 var andelen af patienter med reduktion af dactylitis hos patienter, som havde dactylitis ved *baseline*, større i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (59,4 %, nominal $p < 0,001$) og hver 4. uge (63,5 %, $p = 0,006$), sammenlignet med placebo (42,2 %). Ved uge 24 var andelen af patienter med reduktion af entesitis blandt patienter, som havde entesitis ved *baseline*, større i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (49,6 %, nominal $p < 0,001$) og hver 4. uge (44,9 %, $p = 0,006$) sammenlignet

med placebo (29,4 %). Ved uge 52 var andelen af patienter med reduktion af dactylis (81,2 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 80,4 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) og reduktion af entesitis (62,7 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 60,9 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) opretholdt. I DISCOVER 2 var andelen af patienter med reduktion af dactylis og entesitis ved *baseline* (91,1 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 82,9 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) og reduktion af entesitis (77,5 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 67,7 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) opretholdt ved uge 100.

I DISCOVER 1 og 2 udviste patienter, som fik behandling med guselkumab, og som havde spondylitis med perifer artrit som deres primære præsentation, større forbedring i forhold til *baseline* i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) sammenlignet med placebo i uge 24. Forbedring i BASDAI blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Radiografisk respons

I DISCOVER 2 blev hæmning af progression af strukturel skade målt radiografisk og udtrykt som middellændringen i forhold til *baseline* i total modificeret van der Heijde-Sharp (vdH-S)-score. Ved uge 24 udviste den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, en statistisk signifikant mindre radiografisk progression og guselkumab hver 8. uge udviste numerisk mindre progression end placebo (tabel 11). Den observerede fordel med doseringsregimet med guselkumab hver 4. uge på hæmning af radiografisk progression (dvs. mindre middellændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, *versus* placebo) var mest udtalt hos patienter med både en høj værdi for C-reaktivt protein og et stort antal led med erosioner ved *baseline*.

Tabel 11: Ændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score ved uge 24 i DISCOVER 2

	N	LS-middellændring ^c (95 % CI ^d) i forhold til <i>baseline</i> i modificeret vdH-S-score ved uge 24
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg hver 8. uge	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a ikke statistisk signifikant $p = 0,068$ (vigtigste sekundære endepunkt).

^b $p = 0,006$ (vigtigste sekundære endepunkt).

^c LS-middellændring = ændring i middelværdi efter mindste kvadraters metode.

^d CI = konfidensinterval.

Ved uge 52 og uge 100 var middellændringen i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S score i de grupper, der fik guselkumab hver 8. uge og hver 4. uge (tabel 12).

Tabel 12: Ændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score ved uge 52 og uge 100 i DISCOVER 2

	N ^a	Middellændring (SD ^b) i forhold til <i>baseline</i> i total modificeret vdH-S-score
Uge 52		
guselkumab 100 mg hver 8. uge	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	229	1,07 (3,843)
Uge 100		
guselkumab 100 mg hver 8. uge	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	211	1,68 (7,018)

^a Evaluerbare patienter med en observeret ændring i den pågældende periode

^b SD = standardafvigelse

Bemærk: ingen placebo gruppe efter uge 24

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

I DISCOVER 1 og 2 viste patienter, der fik behandling med guselkumab, signifikant forbedring ($p < 0,001$) i fysisk funktion sammenlignet med placebo, som vurderet ved HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) ved uge 24. Forbedringer i HAQ-DI blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Der blev observeret en signifikant større forbedring i forhold til *baseline* i SF-36 *Physical Component Summary*-score (PCS) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo ved uge 24 i DISCOVER 1 ($p < 0,001$ for begge dosisgrupper) og DISCOVER 2 ($p = 0,006$ for den gruppe, der fik behandling hver 4. uge). Ved uge 24 blev der observeret en større stigning i forhold til *baseline* i FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)-score hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med placebo i begge studier. I DISCOVER 2 blev der observeret større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hos patienter, som fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo ved uge 24. Forbedringer i SF-36 PCS-, FACIT-F- og DLQI-scores blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Colitis ulcerosa

Guselkumabs virkning og sikkerhed er blevet evalueret i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III multicenterstudier (QUASAR intravenøs induktionsstudiet, QUASAR vedligeholdelsesstudiet og ASTRO subkutan induktionsstudiet) hos voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som havde utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) og/eller sphingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (S1PRM) kun gældende for ASTRO. Derudover blev guselkumabs virkning og sikkerhed vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase IIb-studie til fastlæggelse af induktionsdoser (QUASAR-induktionsdosisinterval-studie), hvor der blev inkluderet en lignende patientpopulation med colitis ulcerosa som i fase III-induktionsstudiet).

Sygdomsaktivitet blev vurderet ved hjælp af modificeret Mayo-score (mMS), en 3-komponent Mayo-score (0-9) bestående af summen af følgende underscorer (0 til 3 for hver underscore): afføringshyppighed (SFS), rektalblødning (RBS) og fund på centralt gennemgået endoskopi (ES). Moderat til svært aktiv colitis ulcerosa var defineret som en mMS mellem 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (defineret ved markant erytem, fravær af vaskulært mønster, skrøbelighed og/eller erosioner) eller en ES på 3 (defineret ved spontan blødning og ulceration).

Induktionsstudie: QUASAR IS

I induktionsstudiet QUASAR IS blev patienterne randomiseret i forholdet 3:2 til at få enten guselkumab 200 mg eller placebo via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. I alt blev 701 patienter evalueret. Ved baseline var median mMS 7, hvoraf 35,5 % af patienterne havde en baseline-mMS på 5 til 6, og 64,5 % havde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % af patienterne havde en baseline-ES på 3. Medianalderen var 39 år (interval fra 18 til 79 år); 43,1 % var kvinder; og 72,5 % identificerede sig som hvide, 21,4 % som asiater, og 1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved baseline fik 72,5 % af patienterne aminosalicylater, 20,8 % af patienterne fik immunmodulatorer (MTX, 6-MP eller AZA), og 43,1 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger eller JAK-hæmmere var ikke tilladt.

I alt 49,1 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere. Blandt disse patienter havde henholdsvis 87,5 %, 54,1 % og 18 % oplevet tidligere behandlingssvigt med en TNF-blokker, vedolizumab eller en JAK-hæmmere, og 47,4 % havde oplevet behandlingssvigt med 2 eller flere af disse behandlinger. I alt 48,4 % af patienterne var

naive for biologiske behandlinger og JAK-hæmmere, og 2,6 % havde tidligere fået en biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 12. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 13).

Der var en signifikant højere andel af patienter i klinisk remission ved uge 12 i den gruppe, der fik behandling med guselkumab end i placebogruppen.

Tabel 13: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induktion ^a %	Behandlingsforskel (95 % CI)
Klinisk remission^b			
Samlet population	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remission^f			
Samlet population	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk heling^g			
Samlet population	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Samlet population	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk mukosal helingⁱ			
Samlet population	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatigue-respons^j			
Samlet population	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %, 23 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remission^k			
Samlet population	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som intravenøs induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^c $p < 0,001$, justeret behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden (justeret for stratifikationsfaktorer: status for behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere og samtidig brug af kortikosteroider ved baseline).

^d Yderligere 7 patienter i placebogruppen og 11 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

^e Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) for colitis ulcerosa.

^f En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.

^g En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^h Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 points med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.

^j Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til baseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.

^k Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet omfattede også 48 patienter med en baseline-mMS på 4, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos patienterne med en baseline-mMS på 4 var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt som klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 12, overensstemmende med den samlede population med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa.

Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Der blev set fald i underscorerne for rektalblødning og afføringshyppighed allerede fra uge 2 hos de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og de fortsatte med at falde til uge 12.

Vedligeholdelsesstudie: QUASAR MS

I QUASAR MS blev der foretaget en evaluering af 568 patienter, som havde opnået klinisk respons ved uge 12 efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. I QUASAR MS blev disse patienter randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uge, guselkumab 200 mg hver 4. uge eller placebo i 44 uger.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 44. Sekundære endepunkter ved uge 44 omfattede, men var ikke begrænset til, symptomatisk remission, endoskopisk heling, kortikosteroidfri klinisk remission, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 14).

Der var en signifikant større andel af patienter i klinisk remission ved uge 44 i begge de grupper, der blev behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabel 14: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel (95 % CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission ^c					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remission ^h					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remission ⁱ					
Samlet population ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk heling ^j					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling ^k					
Samlet population ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Samlet population ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Vedligeholdelse af klinisk remission ved uge 44 hos patienter, som havde opnået klinisk remission 12 uger efter induktion					
Samlet population ^q	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Samlet population ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatigue-respons^o					
Samlet population ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remission^p					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)
---	---------------	---------------	---------------	----------------------	----------------------

- ^a Guselkumab 100 mg via subkutan injektion hver 8. uge efter induktionsregimet.
- ^b Guselkumab 200 mg via subkutan injektion hver 4. uge efter induktionsregimet.
- ^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
- ^d Patienter, som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
- ^e $p < 0,001$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
- ^f Yderligere 7 patienter i placebogruppen, 6 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 6 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.
- ^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) til colitis ulcerosa.
- ^h En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.
- ⁱ Uden behov for behandling med kortikosteroider i mindst 8 uger forud for uge 44 samt opnåelse af kriterierne for remission ved uge 44.
- ^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
- ^k En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.
- ^l Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.
- ^m $p < 0,01$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
- ⁿ En underscore for endoskopi på 0.
- ^o Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til induktionsbaseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.
- ^p Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .
- ^q Forsøgspersoner, som opnåede klinisk remission 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
- ^r Yderligere 3 patienter i placebogruppen, 3 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 3 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

I QUASAR IS og QUASAR MS blev der konsekvent påvist virkning og sikkerhed med guselkumab uanset alder, køn, race, legemsvægt og tidligere behandling med biologiske lægemidler eller JAK-hæmmere.

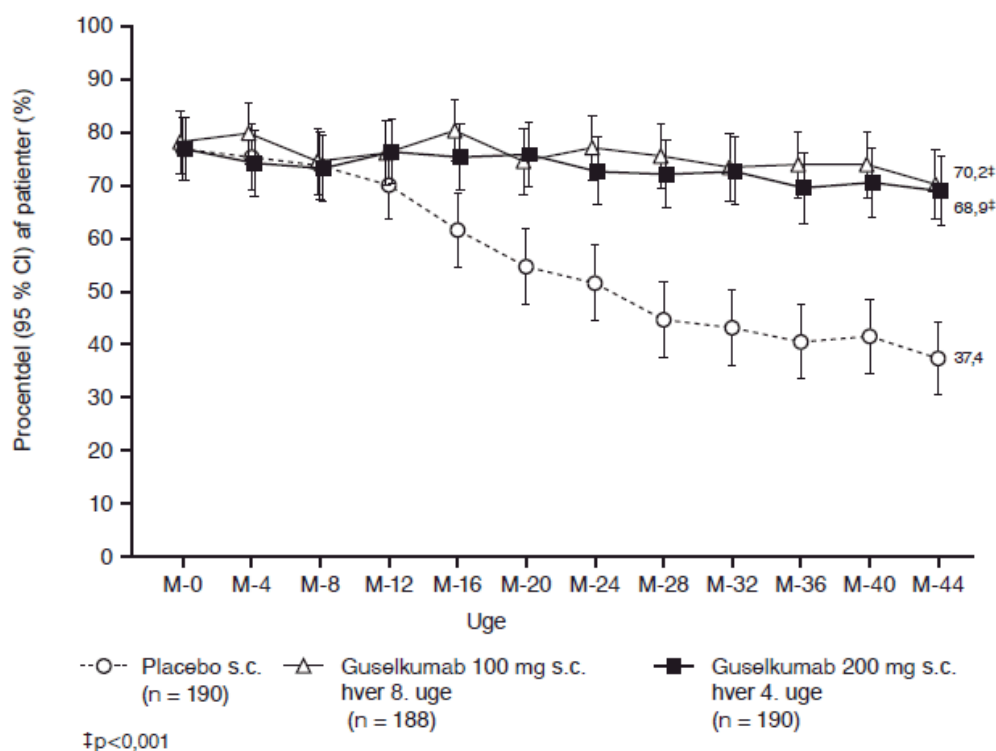
I QUASAR MS opnåede patienter med høj inflammatorisk byrde efter fuldførelse af induktionsdoseringen yderligere fordel af guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uge. Der blev set klinisk meningsfulde numeriske forskelle på > 15 % mellem de to guselkumabdosigrupper hos patienter med et CRP-niveau > 3 mg/l efter fuldførelse af induktionsdoseringen for følgende endepunkter ved uge 44: klinisk remission (48 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), vedligeholdelse af klinisk remission (88 % 200 mg hver 4. uge vs. 50 % 100 mg hver 8. uge), kortikosteroidfri klinisk remission (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), endoskopisk heling (52 % 200 mg hver 4. uge vs. 35 % 100 mg hver 8. uge) og histologisk-endoskopisk mukosal heling (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 29 % 100 mg hver 8. uge).

QUASAR MS inkluderede 31 patienter med en mMS på 4 ved induktionsbaseline, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. Hos disse patienter var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt ved klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 44, overensstemmende med den samlede population.

Symptomatisk remission over tid

I QUASAR MS blev der opretholdt symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0, til og med uge 44 i begge de grupper, der fik behandling med guselkumab, hvorimod der blev set en nedgang i placebogruppen (figur 8):

Figur 8: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 44 i QUASAR MS



Patienter med respons på udvidet guselkumabbehandling ved uge 24

Guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 fik guselkumab 200 mg subkutant ved uge 12, 16 og 20. I QUASAR IS opnåede 66/120 (55 %) guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 klinisk respons ved uge 24. Patienter med respons på guselkumab ved uge 24 indgik i QUASAR MS og fik guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge. Ved uge 44 i QUASAR MS var det kliniske respons opretholdt hos 83/123 (67 %) af disse patienter, og 37/123 (30 %) opnåede klinisk remission.

Genvinding af virkning efter tab af respons på guselkumab

Nitten patienter, som fik guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge, og som oplevede et første tab af respons (10 %) mellem uge 8 og 32 i QUASAR MS, fik blindet guselkumabdosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uge, og 11 af disse patienter (58 %) opnåede symptomatisk respons, og 5 patienter (26 %) opnåede symptomatisk remission efter 12 uger.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission var defineret som en histologisk Geboes-score ≤ 2 B.0 (fravær af neutrofiler fra slimhinder [både lamina propria og epitel], ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet). I QUASAR IS blev der opnået histologisk remission ved uge 12 hos 40 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen. I QUASAR MS blev der opnået histologisk remission ved uge 44 hos 59 % og 61 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge, og hos 27 % af patienterne i placebogruppen.

Normalisering af slimhindens udseende ved endoskopi var defineret som en ES på 0. I QUASAR IS blev der opnået endoskopisk normalisering ved uge 12 hos 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 5 % af patienterne i placebogruppen.

Sammensatte histologiske/endoskopiske endepunkter

Kombineret symptomatisk remission, endoskopisk normalisering, histologisk remission og fækal calprotectin ≤ 250 mg/kg ved uge 44 blev opnået hos en større andel af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge eller 200 mg subkutan hver 4. uge, end hos de patienter, der fik placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helbredsrelateret livskvalitet

Ved uge 12 i QUASAR IS udviste de patienter, der fik guselkumab, større og klinisk meningsfulde forbedringer i forhold til baseline end de patienter, der fik placebo, hvad angik livskvaliteten specifikt i relation til inflammatorisk tarmsygdom (IBD-specifik livskvalitet), vurderet ved IBDQ-totalscore og alle IBDQ-domænescorer (tarmsymptomer, herunder mavesmerter og afføringstrang, systemisk funktion, følelsesmæssig funktion og social funktion). Disse forbedringer blev opretholdt hos guselkumabbehandlede patienter i QUASAR MS til og med uge 44.

Hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa

Til og med uge 12 i QUASAR IS var andelen af patienter med hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa lavere i guselkumabgruppen end i placebogruppen (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio til at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg subkutan vedligeholdelse hver 8. uge, eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg subkutan vedligeholdelse hver 4 uge, eller placebo.

I alt 418 patienter blev evalueret. Patienternes medianalder var 40 år (interval fra 18 til 80 år); 38,8 % var kvinder; og 64,6 % identificerede sig som hvide, 28,9 % som asiater og 3,1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (op til 20 mg/dag prednison eller tilsvarende). Ved *baseline* fik 77,3 % af patienterne aminosalicylater, 20,1 % af patienterne fik immunmodulatorer, og 32,8 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger, JAK-hæmmere eller S1PRM'er var ikke tilladt. I alt 40,2 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM, 58,1 % var naive for biologiske behandlinger, JAK-hæmmere og S1PRM'er, og 1,7 % havde tidligere fået biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt i ASTRO var klinisk remission ved uge 12, som defineret ved mMS. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons samt histologisk-endoskopisk mukosal heling (se tabel 15). Sekundære endepunkter ved uge 24 omfattede klinisk remission og endoskopisk heling (se tabel 16).

Tabel 15: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutan induktion ^a %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^b
Klinisk remission^c			
Samlet population	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatisk remission^d			
Samlet population	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopisk heling^h			
Samlet population	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinisk responsⁱ			
Samlet population	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling^j			
Samlet population	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg som subkutan induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimator. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktions-*baseline* og en underscore for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen og 3 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

ⁱ Fald i forhold til *baseline* i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline* i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed og en Geboes-score $\leq 3,1$ (hvilket indikerer neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv).

Tabel 16: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 24 i ASTRO

Tabel 10: Andelen af patienter, der opfylder kriterierne ved uge 24 (N = 140)					
Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion → 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion → 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission^d					
Samlet population	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)

behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g					
Endoskopisk heling^h					
Samlet population	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg s.c. vedligeholdelse hver 8. uge.

^b Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg s.c. vedligeholdelse hver 4. uge.

^c Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimator. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen, 1 patient i guselkumab 100 mg-gruppen og 2 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

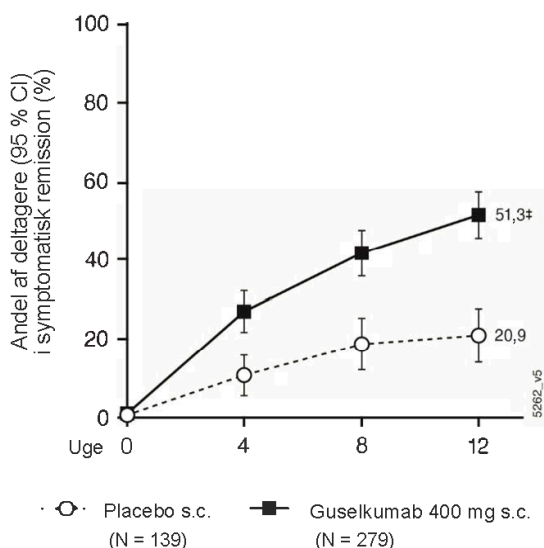
^g Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons eller intolerance over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

Symptomatisk remission over tid

I ASTRO blev symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline* og en underscore for rektalblødning på 0, observeret til og med uge 12 hos en større andel af patienterne i de grupper, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebogruppen (figur 9):

Figur 9: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 12 i ASTRO



[‡] $p < 0,001$

Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Fald i underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed blev observeret så tidligt som uge 2 hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission ved uge 12 blev opnået hos 44 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan induktion, sammenlignet med 20 % af de patienter, der fik placebo.

Endoskopisk normalisering ved uge 24 blev opnået hos henholdsvis 21 % og 26 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg subkutan induktion, efterfulgt af guselkumab 100 mg administreret via subkutan injektion ved uge 16 og hver 8. uge derefter, eller guselkumab 200 mg administreret via subkutan injektion ved uge 12 og hver 4. uge derefter, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo.

Mavesmerter og afføringstrang

En større andel af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan injektion, havde ingen mavesmerter (56 % vs. 31 %) og ingen afføringstrang (49 % vs. 24 %) ved uge 12 sammenlignet med dem, der fik placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet

Sygdomsspecifik helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med IBDQ. En større andel af patienterne i den kombinerede 400 mg s.c. guselkumab-gruppe (61 %) opnåede IBDQ-remission ved uge 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sygdom

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre kliniske fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten orale kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-blokker eller vedolizumab): to identisk udformede 48-ugers, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktiv-kontrollerede (ustekinumab) parallelle gruppestudier (GALAXI 2 og GALAXI 3) og et 24-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier havde et *treat-through*-studiedesign: Patienter randomiseret til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) vedligeholdte denne tilskrivning af behandling gennem hele studiets varighed.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studierne GALAXI 2 og GALAXI 3 blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som et *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] score ≥ 220 og ≤ 450 og et *Simple Endoscopic Score for CD* (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum). Yderligere kriterier for GALAXI 2/3 inkluderede en gennemsnitlig daglig afføringshyppighed (*stool frequency* (SF)) > 3 eller en gennemsnitlig daglig *abdominal pain score* (AP) > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studierne blev patienterne randomiseret i en 2:2:2:1 ratio for at modtage guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge; eller guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller omkring 6 mg/kg intravenøs induktion med ustekinumab i uge 0 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge, eller placebo. De patienter, der ikke responderede på placebo, modtog ustekinumab fra uge 12.

I alt 1.021 patienter blev evalueret i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Gennemsnitsalderen var 34 år (varierende fra 18 til 83 år), 57,6 % var mænd, og 74,3 % identificerede sig som hvide, 21,3 % som asiater og 1,5 % som sorte.

I GALAXI 2 havde 52,8 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,6 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller havde tidligere oplevet behandlingssvigt med vedolizumab), 41,9 % var biologisk naive, og 5,3 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 37,4 % af patienterne orale kortikosteroider, og 29,9 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

I GALAXI 3 havde 51,9 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,3 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller havde tidligere oplevet behandlingssvigt med vedolizumab), 41,5 % var biologisk naive, og 6,6 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 36,1 % af patienterne orale kortikosteroider, og 30,2 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er angivet i tabel 17 (uge 12) og 18 (uge 48). Resultaterne af de væsentlige sekundære endepunkter i uge 48 sammenlignet med ustekinumab er angivet i tabel 19 og 20.

Tabel 17: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %
Co-primære effektendepunkter				
Klinisk remission^b i uge 12				
Samlet population	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 12				
Samlet population	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Væsentlige sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remission^f i uge 12				
Samlet population	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatigue-respons^g i uge 12				
Samlet population	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remission^h i uge 12				
Samlet population	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 – To guselkumab-behandlingsgrupper blev slået sammen for denne kolonne, da patienterne modtog det samme intravenøse induktionsdosisregime før uge 12.
- ^b Klinisk remission blev defineret som CDAI-score < 150.
- ^c Yderligere 9 patienter i placebogruppen og 38 patienter i gruppen med 200 mg intravenøs guselkumab var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.
- ^d Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.
- ^e Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.
- ^g Fatigue-respons er defineret som forbedring af ≥ 7 point i PROMIS *Fatigue Short Form 7a*.
- ^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD score ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabel 18: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b
Kortikosteroidfri klinisk remission^c i uge 48^f						
Samlet population	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d i uge 48^f						
Samlet population	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.
- ^d Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltagere, som opnåede utilstrækkelige responskriterier i uge 12, blev betragtet som non-responderende i uge 48, uanset behandlingsarm.

Tabel 19: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48						
Samlet population	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)

Endoskopisk respons^e i uge 48^l						
Samlet population	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Endoskopisk remission^f i uge 48						
Samlet population	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remission^g i uge 48						
Samlet population	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remission^h i uge 48^l						
Samlet population	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remissionⁱ i uge 48						
Samlet population	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remission^j i uge 48						
Samlet population	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
- ^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.
- ^e Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^f Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .
- ^g Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .
- ^h Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.
- ⁱ Vedvarende klinisk remission er defineret som CDAI < 150 for ≥ 80 % af alle besøg mellem uge 12 og uge 48 (mindst 8 ud af 10 besøg), som skal inkludere uge 48.
- ^j PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Respons i uge 48 blev vurderet uanset klinisk respons i uge 12

Tabel 20: Andel af patienter, der opnåede effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i puljede GALAXI 2 og GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48			
Samlet population	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g i uge 48			
Samlet population	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remission^h i uge 48			
Samlet population	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remissionⁱ i uge 48			
Samlet population	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.

^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.

^e Yderligere 14 patienter i ustekinumab-gruppen, 21 patienter i gruppen med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge, og 17 patienter i gruppen med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^f Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) for Crohns sygdom.

^g Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .

^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .

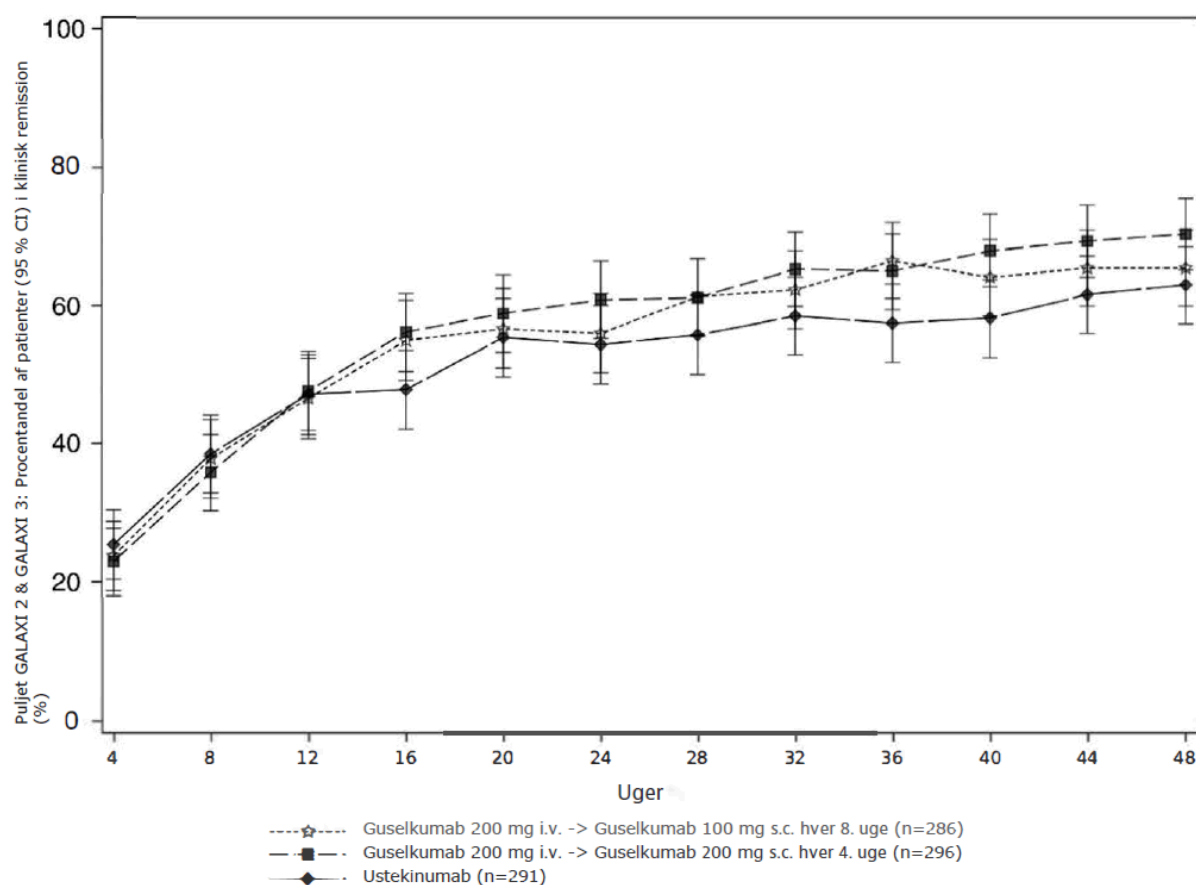
I GALAXI 2 og GALAXI 3 blev guselkumabs virkning og sikkerhed konsekvent demonstreret uafhængigt af alder, køn, race og kropsvægt.

I subpopulationsanalysen i de puljede GALAXI fase III-studier fik patienter med høj inflammatorisk byrde efter afsluttet induktionsdosering yderligere fordele ved 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge sammenlignet med det subkutane vedligeholdelsesdosisregime på 100 mg hver 8. uge. En klinisk betydningsfuld forskel blev observeret mellem de to guselkumab-doseringsgrupper blandt patienter med et CRP-niveau på > 5 mg/l efter færdiggørelse af induktion, for endepunkterne klinisk remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 54,1 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 71,0 %), endoskopisk respons i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 36,5 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 50,5 %); og PRO-2-remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 51,8 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 61,7 %).

Klinisk remission over tid

CDAI-scorer blev noteret ved hvert patientbesøg. Andelen af patienter i klinisk remission til og med uge 48 er angivet i figur 10.

Figur 10: Andel af patienter i klinisk remission til og med uge 48 i puljet GALAXI 2 og GALAXI 3



Helbredsrelateret livskvalitet

Større forbedringer i forhold til baseline blev observeret i uge 12 i de grupper, der blev behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo, hvad angik inflammatorisk tarmsygdoms (IBD)-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore. Disse forbedringer blev opretholdt til og med uge 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-GRAVITI-studiet blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som en CDAI-score på ≥ 220 og ≤ 450 og et CD (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum) og en gennemsnitlig daglig SF > 4 eller gennemsnitlig daglig AP-score > 2.

I GRAVITI blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio for at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan

vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge, eller placebo. Alle patienterne i placebogruppen, som opfyldte *rescue*-kriterierne, modtog induktionsdosen på 400 mg subkutan guselkumab i ugerne 16, 20 og 24 efterfulgt af 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge.

I alt 347 patienter blev evalueret. Gennemsnitsalderen for patienterne var 36 år (varierende fra 18 til 83 år), 58,5 % var mænd, og 66 % identificerede sig som hvide, 21,9 % som asiater og 2,6 % som sorte.

I GRAVITI havde 46,4 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel, 46,4 % var biologisk naive, og 7,2 % havde tidligere modtaget, men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 29,7 % af patienterne orale kortikosteroider, og 28,5 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i uge 12 er angivet i tabel 21.

Tabel 21: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injektion ^a
Co-primære effektendepunkter		
Klinisk remission^b i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Væsentlige sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g i uge 12		
Samlet population	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remission^h i uge 12		
Samlet population	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan behandling i uge 0, uge 4 og uge 8

^b Klinisk remission: CDAI-score < 150

^c p < 0,001

^d Yderligere 8 patienter i placebogruppen og 17 patienter i 400 mg subkutan guselkumab gruppen, var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^e Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.

^f Endoskopisk respons: ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score.

^g Klinisk respons: ≥ 100-point reduktion i forhold til baseline i CDAI-score eller CDAI-score < 150.

^h PRO-2-remission: Gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF i forhold til baseline.

Der var en signifikant højere andel af patienter, der opnåede klinisk remission i uge 24 i den gruppe, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med

guselkumab 100 mg hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge, sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs 21,4 %, begge p-værdier < 0,001). Klinisk remission i uge 48 blev opnået af 60 % og 66,1 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons i uge 48 blev opnået af 44,3 % og 51,3 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helbredsrelateret livskvalitet

I GRAVITI blev klinisk betydningsfulde forbedringer observeret i relation til IBD-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore i uge 12 og uge 24 sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med guselkumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i ét randomiseret, placebo- og aktivt biologisk komparator-kontrolleret multicenterstudie (PROTOSTAR) hos 120 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med moderat til svær plaque-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling, og som ikke opnåede tilstrækkelig kontrol med lysbehandling og/eller topiske behandlinger. PROTOSTAR blev udført i to dele. Del 1 bestod af en 16-ugers randomiseret, placebo- og aktiv komparator-kontrolleret periode efterfulgt af en ukontrolleret periode med seponering og genbehandling eller indledning af behandling med guselkumab til og med uge 52. Del 2 bestod af en ublindt guselkumab-arm til og med uge 52.

De patienter, der blev inkluderet, havde en IGA-score ≥ 3 på en 5-points skala over sygdommens samlede sværhedsgrad, en PASI ≥ 12 og en BSA-involvering ≥ 10 % samt mindst ét af følgende elementer: 1) meget tykke læsioner, 2) klinisk relevant involvering af ansigt, kønsorganer eller hænder/fødder, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % eller 5) IGA = 4. Patienter med guttat, erythroderm eller pustuløs psoriasis blev udelukket.

I del 1 blev 92 patienter i alderen 6 til 17 år randomiseret til at få subkutan injektion af enten guselkumab (n = 41) eller placebo (n = 25) i uge 0, 4 og 12 eller en aktiv biologisk komparator (n = 26) ugentligt. I del 2 blev yderligere 28 unge patienter i alderen 12 til 17 år inkluderet til subkutan injektion af guselkumab i uge 0, 4 og hver 8. uge derefter. I guselkumab-gruppen fik patienter med en legemsvægt under 70 kg 1,3 mg/kg, som blev indgivet med den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml, og patienter med en legemsvægt på 70 kg eller derover fik 100 mg indgivet med den fyldte injektionssprøjte.

Det sammensatte primære endepunkt bestod af andelen af patienter, som havde opnået et PASI 75-respons, og andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på 0 ("cleared") eller 1 ("minimal") ved uge 16. De sekundære endepunkter omfattede, men var ikke begrænset til, andelen af patienter, som havde opnået et PASI 90-respons, en IGA-score på 0 ("cleared") eller et PASI 100-respons ved uge 16.

Blandt de 92 patienter i den kontrollerede del af studiet var de demografiske karakteristika ved *baseline* generelt sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne. Samlet set var over 55 % drenge/mænd, 85 % var hvide, den gennemsnitlige legemsvægt var cirka 57,3 kg, gennemsnitsalderen var 12,9 år, og 33 % af patienterne var under 12 år.

Sygdomskarakteristikaene ved *baseline* var generelt sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne med en median BSA på 20 % ved *baseline*, en median PASI-score på cirka 17 ved *baseline* og en svær IGA-score ved *baseline* hos 20 % (placebo) og 24 % (guselkumab) af patienterne samt en anamnese med psoriasisartrit hos 3,3 % af patienterne.

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i resultatomålingerne af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uge 16. De vigtigste virkningsresultater for studiets endepunkter er vist i tabel 22 nedenfor.

Tabel 22: Oversigt over endepunkter ved uge 16 i PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	P-værdi
IGA-score "cleared" (0) eller "minimal" (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
IGA-score "cleared" (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
PASI 75-respons, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
PASI 90-respons, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
PASI 100-respons, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Ændring i forhold til baseline i CDLQI, LSMean (95 % CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index*

^a LSMean = mindste kvadraters middelværdi

Efter den 16-ugers placebokontrollerede periode i del 1 i PROTOSTAR fik de guselkumabbehandlede patienter, som havde opnået PASI 90 ved uge 16, seponeret behandlingen. Tab af PASI 90-respons blev noteret så tidligt som 12 uger efter seponering af guselkumabbehandlingen, og mediantiden til tab af PASI 90-respons var cirka 24 uger. Blandt de guselkumabbehandlede patienter, som ikke havde opnået et PASI 90-respons ved uge 16, opnåede 72,2 % af de patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab i yderligere 32 uger, et PASI 75-respons ved uge 52, og 61,1 % havde opnået et PASI 90-respons ved uge 52.

Hos de patienter, som blev randomiseret til placebo ved uge 0, og som ikke havde opnået et PASI 90-respons ved uge 16 og skiftede over til guselkumab, opnåede henholdsvis 95,0 % og 65,0 % et PASI 75- og PASI 90-respons ved uge 52.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt 100 mg subkutan injektion hos raske forsøgspersoner nåede guselkumab en gennemsnitlig ($\pm$ SD) maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrogram/ml med ca. 5,5 dage efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af guselkumab efter en enkelt subkutan injektion af 100 mg blev estimeret til cirka 49 % hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med plaque-psoriasis blev *steady-state* serumkoncentration af guselkumab opnået i uge 20 efter subkutan administration af 100 mg guselkumab i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter. Den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serumkoncentration af guselkumab for *steady-state*, var i to fase III-studier med patienter med plaque-psoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrogram/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrogram/ml. Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med psoriasisartrit svarede til den hos patienter med psoriasis. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg guselkumab ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab også ca. 1,2 mikrogram/ml. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg hver 4. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab ca. 3,8 mikrogram/ml.

Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom var sammenlignelig. Efter det anbefalede intravenøse induktionsdosisregime med guselkumab 200 mg ved uge 0, 4 og 8 var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab 68,27 mikrogram/ml ved uge 8 hos patienter med colitis ulcerosa, og 70,5 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom.

Efter det anbefalede subkutane induktionsdosisregime af guselkumab 400 mg i uge 0, 4 og 8 blev den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab ved uge 8 estimeret til at være 28,8 mikrogram/ml hos patienter med colitis ulcerosa og 27,7 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom. Den samlede systemiske eksponering (AUC) efter det anbefalede induktionsdosisregime var sammenlignelig efter subkutan og intravenøs induktion.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,4 mikrogram/ml og 10,7 mikrogram/ml.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med Crohns sygdom var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,2 mikrogram/ml og 10,1 mikrogram/ml.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (V_z) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet ca. 7 til 10 l på tværs af studierne.

Biotransformation

Den nøjagtige metaboliske omsætning af guselkumab er ikke blevet karakteriseret. Som et humant IgG-mAb forventes guselkumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Gennemsnittet for systemisk clearance (Cl) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet 0,288 til 0,479 l/dag på tværs af studierne. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dage hos raske forsøgspersoner og ca. 15 til 18 dage hos patienter med plaque-psoriasis på tværs af studierne og cirka 17 dage hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at samtidig brug af NSAID'er, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD'er som f.eks. MTX ikke påvirkede guselkumabs clearance.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering for guselkumab (C_{max} og AUC) steg på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt subkutan injektion ved doser fra 10 mg til 300 mg hos raske forsøgspersoner eller patienter med plaque-psoriasis. Serumkoncentrationen af guselkumab var tilnærmelsesvist dosisproportional efter intravenøs administration hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Pædiatrisk population

Der blev opnået *steady state*-dalkoncentrationer af guselkumab i serum ved uge 20 hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med moderat til svær plaque-psoriasis, som fik behandling med subkutan injektion af guselkumab ved brug af den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml eller den fyldte injektionssprøjte med 100 mg (se pkt. 4.2). Koncentrationerne lå inden for det interval, der er set hos voksne.

Det anbefalede doseringsregime resulterede i samme forventede guselkumabeksponering i serum hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis som hos voksne på tværs af legemsvægtintervallet.

Ældre patienter

Der er ikke udført specifikke studier hos ældre patienter. Af de 1.384 patienter med plaque-psoriasis, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var 70 patienter 65 år eller ældre, herunder 4 patienter, der var 75 år eller ældre. Af de 746 patienter med psoriasisartrit, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier, var i alt 38 patienter 65 år eller ældre, og ingen patienter var 75 år eller ældre. Af de 859 patienter med colitis ulcerosa, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase II/III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 52 patienter 65 år eller ældre, og 9 patienter var 75 år eller ældre. Af de 1.009 patienter med Crohns sygdom, der blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkluderet i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 39 patienter 65 år eller ældre, og 5 patienter var 75 år eller ældre.

Farmakokinetiske populationsanalyser af patienter med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom indikerede ingen tilsyneladende ændringer i estimater af C_l/F hos patienter $\geq$ 65 år sammenlignet med patienter $<$ 65 år, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført et specifikt studie for at fastlægge virkningen af nedsat nyre- eller leverfunktion på guselkumabs farmakokinetik. Renal elimination af intakt guselkumab, et IgG-mAb, forventes at være lav og af mindre betydning. På samme måde forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke clearance af guselkumab, da IgG-mAb'er hovedsagelig elimineres via intracellulær katabolisme. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser havde kreatininclearance eller leverfunktion ingen betydningsfuld indvirkning på guselkumabs clearance.

Legemsvægt

Guselkumabs clearance og fordelingsvolumen stiger i takt med legemsvægten, men de observerede kliniske forsøgsdata tyder ikke på, at dosisjustering på baggrund af legemsvægt er nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet samt præ- og postnatal udviklingstoksicitet.

I studier med gentagne doser givet til cynomolgusaber var guselkumab veltolereret via intravenøse og subkutane administrationsveje. En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg til aber medførte eksponeringsværdier (AUC), som var mindst 23 gange højere end den maksimale kliniske eksponering efter en intravenøs dosis på 200 mg. Endvidere var der ingen farmakologiske bivirkninger relateret til immuntoksicitet eller kardiovaskulær sikkerhed under udførelsen af toksicitetsstudiet med gentagne doser eller i et målrettet farmakologisk studie af kardiovaskulær sikkerhed hos cynomolgusaber.

Der blev ikke observeret nogen præ-neoplastiske ændringer i histopatologiske vurderinger af dyr, som blev behandlet i op til 24 uger, eller efter en restitutionsperiode på 12 uger, hvorunder det aktive stof kunne påvises i serum.

Der er ikke udført mutagenicitets- eller karcinogenicitetsstudier med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i modermælk fra cynomolgusaber målt på dag 28 efter fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidin-monohydrochlorid-monohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas med en prop af brombutylgummi, en fastsiddende kanyler og en kanylehætte, samlet i en automatisk kanylebeskyttelse.
Tremfya leveres i pakninger, som indeholder en fyldt injektionssprøjte, og i multipakninger, som indeholder 2 (2 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når den fyldte injektionssprøjte er taget ud af køleskabet, skal den forblive i den ydre karton, mens den får lov at nå stuetemperatur. Dette opnås ved at vente i 30 minutter før injektion af Tremfya. Den fyldte injektionssprøjte må ikke omrystes.

Før brug anbefales en visuel inspektion af den fyldte injektionssprøjte. Opløsningen skal være klar, farveløs til let gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler. Tremfya må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar eller misfarvet, eller hvis den indeholder store partikler.

Hver pakning har en "Brugsanvisning", som i detaljer beskriver klargøring og administration af den fyldte injektionssprøjte.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1234/001 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/17/1234/004 2 fyldte injektionssprøjter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. november 2017
Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.

Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.

Guselkumab er et fuldt humant immunoglobulin G1-lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistof (mAb), som fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Opløsningen er klar og farveløs til lys gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler og har en pH-målværdi på 5,8 og en omtrentlig osmolaritet på 367,5 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Plaque-psoriasis hos voksne

Tremfya er indiceret til behandling af moderat til svær plaque-psoriasis hos voksne, som er kandidater til systemisk behandling.

Psoriasisartrit

Tremfya alene eller i kombination med methotrexat (MTX) er indiceret til behandling af aktiv psoriasisartrit hos voksne patienter, som har haft et utilstrækkeligt respons på, eller som har været intolerante over for, en forudgående behandling med et sygdomsmodificerende antireumatisk lægemiddel (DMARD) (se pkt. 5.1).

Colitis ulcerosa

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

Crohns sygdom

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af lidelser, for hvilke det er indiceret.

Dosering

Plaque-psoriasis

Den anbefalede dosis er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist respons efter 16 ugers behandling.

Psoriasisartrit

Den anbefalede dosis er 100 mg som subkutan injektion ved uge 0 og 4 efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis hver 8. uge. For patienter med klinisk vurderet høj risiko for ledskader kan det overvejes at give en dosis på 100 mg hver 4. uge (se pkt. 5.1).

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist respons efter 24 ugers behandling.

Colitis ulcerosa

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg administreret via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- eller
- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 200 mg.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Crohns sygdom

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, uge 4, og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- eller

- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 200 mg.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Glemte dosis

Hvis en dosis bliver glemt, skal dosen administreres så hurtigt som muligt. Derefter skal doseringen genoptages som normalt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Der foreligger begrænsede data om patienter i alderen ≥ 65 år og meget begrænsede data om patienter i alderen ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Tremfya er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Disse tilstande forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af monoklonale antistoffer, og dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig. Yderligere oplysninger om eliminering af guselkumab findes i pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Tremfyas sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år med colitis ulcerosa, Crohns sygdom og psoriasisartrit og hos patienter under 6 år med psoriasis er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldte penne bør ikke anvendes til børn under 18 år på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og virkning. De tilgængelige data for andre produktudformninger er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administration

Kun subkutan anvendelse. Injektionsstederne omfatter abdomen, lår og bagsiden af overarmen. Tremfya må ikke injiceres i områder hvor huden er øm, forslået, rød, hård, tyk eller skællende. Hvis det er muligt, skal hudområder med aktiv psoriasis undgås som injektionssteder.

Efter passende træning i subkutan injektionsteknik, kan patienterne selv injicere Tremfya, hvis en læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt. Lægen skal dog sikre sig, at der sker den nødvendige medicinske opfølgning. Patienterne skal have besked på at injicere den fulde mængde af opløsningen i henhold til den "Brugsanvisning", som medfølger i kartonen.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i

pkt. 6.1.

Klinisk betydningsfulde aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Guselkumab kan øge risikoen for infektion. Der må ikke påbegyndes behandling hos patienter med en klinisk betydningsfuld aktiv infektion, før infektionen har fortaget sig eller er passende behandlet.

Patienter i behandling med guselkumab skal have besked på at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på klinisk betydningsfuld kronisk eller akut infektion. Hvis patienten udvikler en klinisk betydningsfuld eller alvorlig infektion, eller ikke responderer på standardbehandling, skal patienten overvåges nøje, og behandlingen skal seponeres, indtil infektionen har fortaget sig.

Undersøgelse for tuberkulose inden behandling

Inden behandlingen påbegyndes, skal patienten undersøges for tuberkuloseinfektion. Patienter, der får guselkumab, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen. Antituberkuløs behandling skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Nogle alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekom adskillige dage efter behandling med guselkumab, herunder tilfælde af urticaria og dyspnø. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af guselkumab seponeres med det samme og passende behandling iværksættes.

Forhøjede levertransaminaser

I kliniske studier af psoriasisartrit blev der observeret en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos patienter, der fik behandling med guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med patienter, der fik behandling med guselkumab hver 8. uge eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved ordination af guselkumab hver 4. uge til patienter med psoriasisartrit anbefales det at vurdere leverenzymmer ved baseline og derefter i henhold til rutinemæssig patientbehandling. Hvis der observeres stigninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT], og der er formodning om lægemiddelinduceret leverskade, skal behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil denne diagnose er udelukket.

Vaccinationer

Inden behandlingen påbegyndes, skal det overvejes at sikre, at patienten har fået alle relevante vaccinationer i henhold til aktuelle retningslinjer for vaccination. Levende vacciner bør ikke anvendes til patienter, som samtidigt behandles med guselkumab. Der foreligger ingen data om respons på levende eller inaktive vacciner.

Inden vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandlingen afbrydes i mindst

12 uger efter den sidste dosis og behandlingen kan genoptages mindst 2 uger efter vaccinationen. Den ordinerende læge skal læse produktresuméet for den specifikke vaccine for at få yderligere oplysninger om og vejledning i samtidig brug af immunsupprimerende midler efter vaccination.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat 80-indhold

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med CYP450-substrater

I et fase I-studie hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis var ændringer i systemisk eksponering ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) for midazolam, S-warfarin, omeprazol, dextromethorphan og koffein efter en enkelt dosis af guselkumab ikke klinisk relevante, hvilket tyder på ringe sandsynlighed for interaktion mellem guselkumab og substrater for forskellige CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2). Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsupprimerende behandling eller lysbehandling

Sikkerheden og virkningen af guselkumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling er ikke blevet vurderet i psoriasisstudier. I psoriasisartritstudier havde samtidig MTX tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

I studier af colitis ulcerosa og Crohns sygdom havde samtidig brug af immunmodulatorer (f.eks. azathioprin [AZA], 6-mercaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 12 uger efter behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af guselkumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tremfya undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om guselkumab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i brystmælk i løbet af de første få dage efter fødslen, for kort tid derefter at falde til lave koncentrationer. Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn i løbet af denne periode ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tremfya skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Se pkt. 5.3 for oplysninger om udskillelse af guselkumab i mælk hos dyr (cynomolgusaber).

Fertilitet

Virkningen af guselkumab på human fertilitet er ikke blevet vurderet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tremfya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var luftvejsinfektioner (ca. 8 % af patienterne i studierne af colitis ulcerosa, 11 % af patienterne i studierne af Crohns sygdom, og 15 % af patienterne i de kliniske studier af psoriasis og psoriasisartrit).

Den overordnede sikkerhedsprofil hos patienter i behandling med Tremfya er den samme som hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 1 viser en liste over bivirkninger fra kliniske studier med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom samt indberettede bivirkninger fra erfaringen efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner
	Ikke almindelig	Herpes simplex-infektioner
	Ikke almindelig	Tinea-infektioner
	Ikke almindelig	Gastroenteritis
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed
	Sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjede transaminaser
	Ikke almindelig	Nedsat neutrofil

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzym, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktionstest, hypertransaminasæmi) i

de grupper, der blev behandlet med guselkumab (8,6 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 4. uge, og 8,3 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 8. uge), i forhold til placebogruppen (4,6 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (som ovenfor) hos 12,9 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, og 11,7 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge.

På baggrund af laboratorievurderinger var de fleste transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre grænse for normal (ULN). Transaminaseforhøjelser fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN var ikke hyppige og forekom oftere i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (tabel 2). Et lignende mønster for hyppighed, fordelt på sværhedsgrad og behandlingsgruppe, blev observeret indtil afslutningen af det 2-årige kliniske fase III-studie med psoriasisartrit.

Tabel 2: Hyppighed af patienter med transaminaseforhøjelser efter *baseline* i to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit

	Til og med uge 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c
ALAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
$> 5 \times$ ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
$> 5 \times$ ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebokontrolleret periode.

^b patienter, som var randomiseret til placebo ved *baseline* og overgik til guselkumab, er ikke medtaget.

^c antal patienter med mindst én vurdering efter *baseline* for den specifikke laboratorietest inden for perioden.

I de kliniske studier med psoriasis over en periode på 1 år var hyppigheden af transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) for den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, den samme som den, der blev set hos den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge i studierne med psoriasisartrit. Over en periode på 5 år steg forekomsten af transaminaseforhøjelse ikke pr. år med guselkumab-behandling. De fleste transaminaseforhøjelser var $\leq 3 \times$ ULN.

I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede induktionsperiode (uge 0-12) hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymers, forhøjede transaminaser og forhøjede leverfunktionstests) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (1,7 % af patienterne) i forhold til placebogruppen (0,6 % af patienterne). I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymers, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktion og forhøjede leverfunktionstests) hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 4,1 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 2,4 %.

På baggrund af laboratorievurderinger i puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var hyppigheden af forhøjet ALAT eller forhøjet ASAT lavere end den, der blev observeret i kliniske fase III-studier af psoriasisartrit. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede periode (uge 12) rapporteret forhøjelser i ALAT ($< 1\%$ af patienterne) og ASAT ($< 1\%$ af patienterne) $\geq 3 \times$ ULN hos patienter behandlet med guselkumab. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret forhøjelser i ALAT og/eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN hos 2,7 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 2,6 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 1,9 %. I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

Nedsat neutrofil

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofil i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (0,9 %), end i placebogruppen (0 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofil hos 0,9 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab. I de fleste tilfælde var nedgangen i neutrofil i blodet let, forbigående og ikke forbundet med infektion og førte ikke til seponering af behandlingen.

Gastroenteritis

I den placebokontrollerede periode i to kliniske fase III-studier med psoriasis forekom gastroenteritis hyppigere i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (1,1 %), end i placebogruppen (0,7 %). Til og med uge 264 rapporterede 5,8 % af alle de patienter, der blev behandlet med guselkumab, gastroenteritis. Gastroenteritis som bivirkning var ikke af svær grad og medførte ikke seponering af guselkumab til og med uge 264. Hyppigheden af observeret gastroenteritis i kliniske studier med psoriasisartrit i den placebokontrollerede periode var den samme som den, der blev observeret i de kliniske studier med psoriasis.

Reaktioner på injektionsstedet

I perioden til og med uge 48 i to kliniske fase III-studier med psoriasis var 0,7 % af injektionerne af guselkumab og 0,3 % af injektionerne af placebo forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Til og med uge 264 var 0,4 % af injektionerne med guselkumab forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet var generelt af let til moderat sværhedsgrad, ingen var alvorlige og én førte til seponering af guselkumab.

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit var antallet af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet til og med uge 24, lavt og lidt højere i guselkumab-grupperne end i placebogruppen: 5 (1,3 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, 4 (1,1 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge og 1 (0,3 %) patient i den gruppe, der fik placebo. Én patient seponerede guselkumab på grund af en reaktion på injektionsstedet i den placebokontrollerede periode af de kliniske studier med psoriasisartrit. Til og med 1 år var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet, 1,6 % og 2,4 % i henholdsvis den guselkumab-gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og den gruppe, der fik behandling hver 4. uge. Samlet set var forekomsten af injektioner forbundet med reaktioner på injektionsstedet, der blev observeret i den placebokontrollerede periode i de kliniske studier med psoriasisartrit, den samme som den observerede forekomst i de kliniske studier med psoriasis.

I det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 44, 7,9 % (2,5 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge (guselkumab 200 mg blev administreret som to injektioner af 100 mg i det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa), og ingen reaktioner på injektionsstedet i den gruppe, der fik guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

I kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 4,1 % (0,8 % af

injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 1,4 % (0,6 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. Overordnet set var reaktionerne på injektionsstedet milde, og ingen af dem var alvorlige.

I et klinisk fase III-studie af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 7 % (1,3 % af injektionerne) i den gruppe, der fik 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 4,3 % (0,7 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

Immunogenicitet

Guselkumabs immunogenicitet blev vurderet med en sensitiv og lægemiddeltolerant immunanalyse.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med psoriasis og psoriasisartrit udviklede 5 % (n = 145) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 52 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 8 % (n = 12) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,4 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I puljede fase III-analyser af patienter med psoriasis udviklede cirka 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 264 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 5 % antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,76 % af alle patienter, som fik behandling med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med colitis ulcerosa, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, udviklede cirka 12 % (n = 58) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab i op til 56 uger, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde cirka 16 % (n = 9) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 2 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 24 af patienter med colitis ulcerosa, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 5 % (n = 30) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 7 % (n = 2) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af disse patienter, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

Pædiatrisk population

Plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed er blevet vurderet i et placebo- og aktiv-kontrolleret fase III-studie hos pædiatriske patienter med moderat til svær plaque-psoriasis. I dette kliniske studie blev sikkerheden vurderet i op til 52 uger hos 120 patienter i alderen 6 til 17 år. Sikkerhedsprofilen for subkutan

injektion af guselkumab ved brug af den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml eller den fyldte injektionssprøjte med 100 mg hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år var overensstemmende med den sikkerhedsprofil, der blev rapporteret i studiet med voksne med plaque-psoriasis (se pkt. 4.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser af guselkumab på op til 1.200 mg såvel som subkutane doser på op til 400 mg ved et enkelt doseringsbesøg er blevet administreret i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet via antigenbindingsstedet. IL-23 er et cytokin, der er involveret i inflammatorisk respons og immunrespons. Ved at blokere IL-23 og forhindre binding til IL-23 receptorerne hæmmer guselkumab IL-23-afhængig cellesignalering og frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner.

Patienter med plaque-psoriasis har forhøjede IL-23-niveauer i huden. Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom er niveauet af IL-23 forhøjet i kolonvæv. I *in vitro*-modeller blev det påvist, at guselkumab hæmmer bioaktiviteten af IL-23 ved at blokere dets interaktion med IL-23-receptorer på celleoverfladen, hvilket forstyrrer IL-23-medieret signal-, aktiverings- og cytokin-kaskader. Guselkumabs kliniske virkning på plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom sker gennem blokade af IL-23-cytokinet.

Myeloidceller, der udtrykker Fc-gammareceptor 1 (CD64), er påvist at være en dominerende kilde til IL-23 i inflammeret væv ved psoriasis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Det er påvist *in vitro*, at guselkumab blokerer IL-23 og binder til CD64. Disse resultater viser, at guselkumab er i stand til at neutralisere IL-23 ved den cellulære kilde til inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I et fase I-studie resulterede behandling med guselkumab i reduceret ekspresion af IL-23/Th17-gener og psoriasis-forbundne genekspressionsprofiler, påvist ved analyser af mRNA indhentet fra biopsier af aktive plaques fra patienter med plaque-psoriasis i uge 12 sammenlignet med *baseline*. I det samme fase I studie resulterede behandling med guselkumab i forbedring af histologiske målinger af psoriasis i uge 12, inklusive reduktioner i epidermal tykkelse og T-celledensitet. Desuden blev der observeret reducerede serumkoncentrationer af IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos patienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier med plaque-psoriasis. Disse resultater stemmer overens med den kliniske fordel, der er observeret ved behandling af plaque-psoriasis med guselkumab.

Hos patienter med psoriasisartrit i fase III-studier var serumkoncentrationerne af akutfaseproteinerne C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6 samt Th17-effektorcytokinerne IL-17A, IL-17F og IL-22 forhøjede ved *baseline*. Guselkumab nedsatte koncentrationerne af disse proteiner inden for 4 uger efter behandlingens begyndelse. Guselkumab reducerede yderligere niveauerne af disse proteiner ved uge 24 i forhold til *baseline* og i forhold til placebo.

Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom medførte guselkumab behandling et fald i inflammatoriske markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin til induktionsuge 12, som blev opretholdt igennem et år med vedligeholdelsesbehandling. Serumproteinniveauet af IL-17A, IL-22 og IFN γ blev allerede reduceret i uge 4 og fortsatte med at falde til induktionsuge 12. Guselkumab reducerede også RNA-niveauerne af IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier af kolonslimhinden ved uge 12.

Klinisk virkning og sikkerhed

Plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svær plaque-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) vurderede guselkumabs virkning og sikkerhed *versus* placebo og adalimumab hos 1.829 voksne patienter. De patienter, der blev randomiseret til guselkumab (n = 825), fik 100 mg i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 20 (VOYAGE 2). De patienter, der blev randomiseret til adalimumab (n = 582), fik 80 mg i uge 0 og 40 mg i uge 1 efterfulgt af 40 mg hver 2. uge indtil uge 48 (VOYAGE 1) og uge 23 (VOYAGE 2). I begge studier fik de patienter, der blev randomiseret til placebo (n = 422), 100 mg guselkumab i uge 16, 20 samt hver 8. uge derefter. I VOYAGE 1 begyndte alle patienter, herunder dem, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 52. I VOYAGE 2 blev de patienter, der blev randomiseret til guselkumab i uge 0, som var PASI 90-respondere (*Psoriasis Area and Severity Index*) i uge 28, randomiseret igen til enten at fortsætte behandling med guselkumab hver 8. uge (vedligeholdelsesbehandling) eller at få placebo (seponeringsbehandling). Seponeringsbehandlede patienter genoptog behandlingen med guselkumab (administreret på tidspunktet for genoptagelse af behandlingen, 4 uger senere og derefter hver 8. uge), hvis de oplevede mindst 50 % tab af deres PASI-forbedring i uge 28. Patienter, der blev randomiseret til adalimumab i uge 0, som var PASI 90-non-respondere, fik guselkumab i uge 28, 32 og hver 8. uge derefter. I VOYAGE 2 begyndte alle patienter at få ikke-blindet guselkumab hver 8. uge fra uge 76.

Sygdomskaraktistika ved *baseline* svarede til hinanden for undersøgelsespopulationerne i VOYAGE 1 og 2, med et median legemsoverfladeareal (BSA) på henholdsvis 22 % og 24 %, en median PASI-score ved *baseline* på 19 for begge studier, en median score for indeks for dermatologisk livskvalitet (DLQI) ved *baseline* på 14 og 14,5, en score for *Investigator Global Assessment* (IGA) ved *baseline* på svær for henholdsvis 25 % og 23 % af patienterne samt psoriasisartrit i anamnesen for henholdsvis 19 % og 18 % af patienterne.

Af alle de patienter, der deltog i VOYAGE 1 og 2, var henholdsvis 32 % og 29 % behandlingsnaive for både konventionel systemisk og biologisk behandling, henholdsvis 54 % og 57 % havde tidligere fået lysbehandling og henholdsvis 62 % og 64 % havde tidligere fået konventionel systemisk behandling. I begge studier havde 21 % tidligere fået biologisk behandling; 11 % havde fået mindst en TNF α -hæmmer (tumornekrosefaktor alfa) og ca. 10 % havde fået en IL-12/IL-23-hæmmer.

Virkningen af guselkumab blev vurderet i forhold til overordnet hudsygdom, regional sygdom (hovedbund, hænder og fødder og negle) samt livskvalitet og patientrapporterede resultater. Der var to primære endepunkter i VOYAGE 1 og 2: andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på *clear* eller minimal (IGA 0/1), og et PASI 90-respons i uge 16 *versus* placebo (se tabel 3).

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab resulterede i signifikante forbedringer i målinger af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab i uge 16 og sammenlignet med adalimumab i uge 24 og 48. De vigtigste resultater for virkning for de primære og sekundære endepunkter fremgår af tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Oversigt over klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Antal patienter (%)					
	Placebo (n = 174)	VOYAGE 1 guselkumab (n = 329)	adalimumab (n = 334)	Placebo (n = 248)	VOYAGE 2 guselkumab (n = 496)	adalimumab (n = 248)
Uge 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
Uge 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^c	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^c	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^c
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Uge 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^c	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

^b p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og adalimumab for de vigtigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligningerne mellem guselkumab og placebo for de co-primære endepunkter.

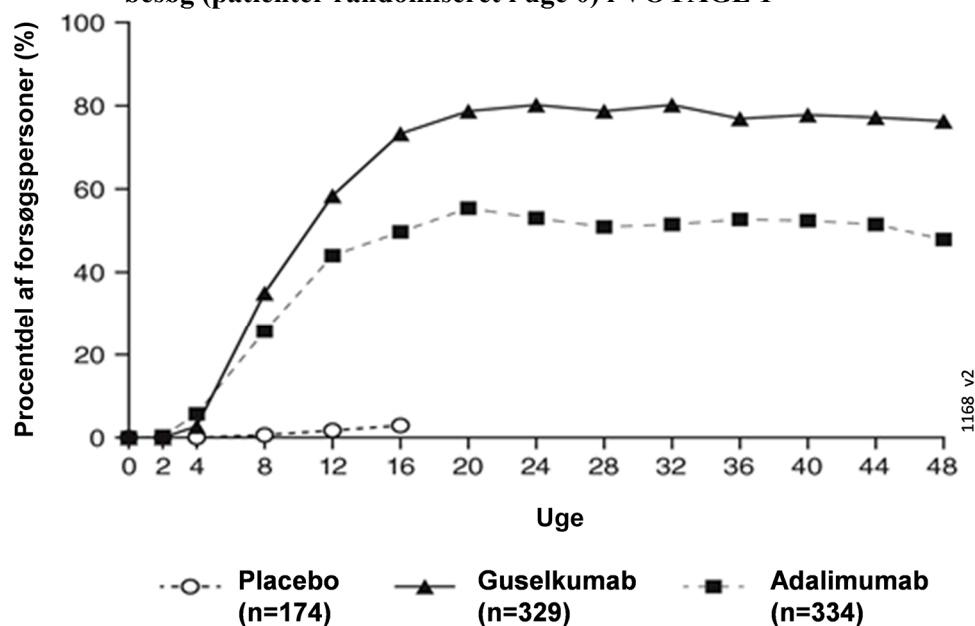
^d der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e p < 0,001 for sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

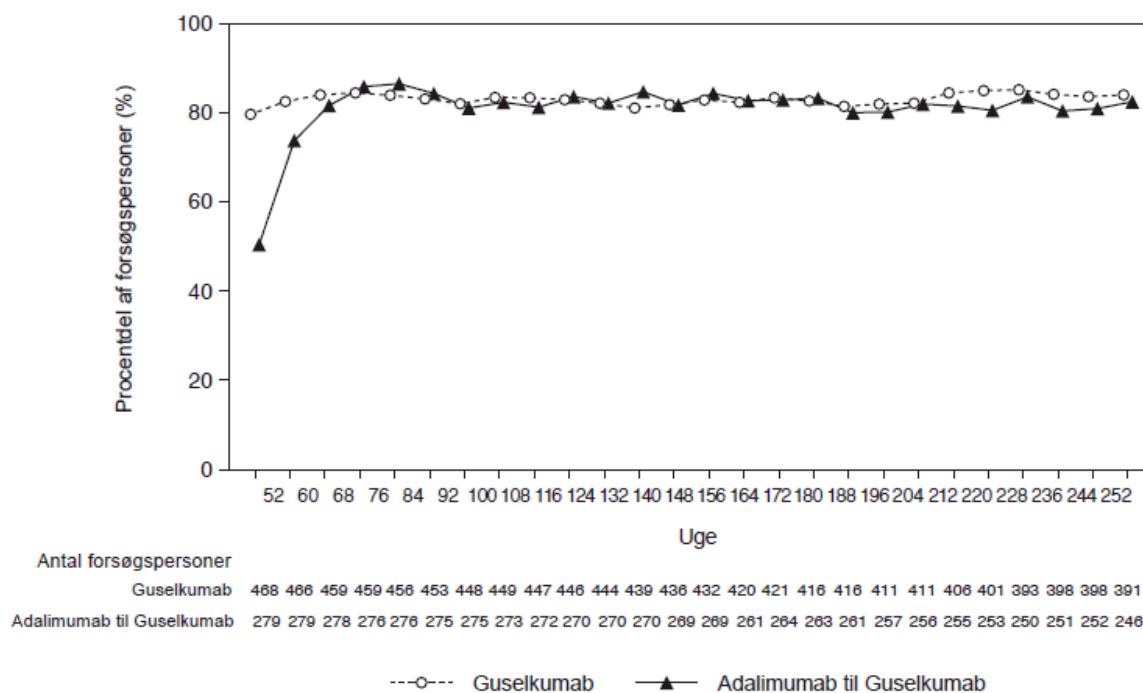
Guselkumab viste hurtigt indledende virkning med en signifikant højere procentvis forbedring i PASI sammenlignet med placebo allerede i uge 2 (p < 0,001). Procentdelen af patienter, som opnåede et PASI 90-respons, var numerisk højere for guselkumab end adalimumab startende i uge 8. Forskellen nåede et maksimum omkring uge 20 (VOYAGE 1 og 2) og blev opretholdt til og med uge 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i VOYAGE 1



I VOYAGE 1 blev PASI 90-responsraten opretholdt fra uge 52 til uge 252 hos patienter, som kontinuerligt fik behandling med guselkumab. Hos patienter, som blev randomiseret til adalimumab i uge 0, og som overgik til guselkumab i uge 52, steg PASI 90-responsraten fra uge 52 til og med uge 76 og blev derefter opretholdt til og med uge 252 (se figur 2).

Figur 2: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons per besøg i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1



Virkningen og sikkerheden af guselkumab blev påvist uanset alder, køn, race, legemsvægt, placering af plaques, PASI-sværhedsgrad ved *baseline*, samtidig psoriasisartrit og tidligere behandling med et biologisk lægemiddel. Guselkumab var virkningsfuldt hos patienter, som var behandlingsnaive over

for konventionel systemisk eller biologisk behandling, eller som var behandlingserfarne med biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % af de patienter, der fik guselkumab som vedligeholdelsesbehandling, PASI 90-respondere i uge 48 sammenlignet med 36,8 % af de patienter, der fik behandlingen seponeret i uge 28 ($p < 0,001$). Tab af PASI 90-respons blev set så tidligt som 4 uger efter seponering af behandling med guselkumab med en median tid til tab af PASI 90-respons på ca. 15 uger. Blandt de patienter, for hvem behandlingen blev seponeret, og som efterfølgende genoptog behandling med guselkumab, havde 80 % genvundet et PASI 90-respons ved vurdering 20 uger efter genoptagelse af behandlingen.

I VOYAGE 2 opnåede henholdsvis 66 % og 76 % af de 112 patienter, der blev randomiseret til adalimumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, et PASI 90-respons efter henholdsvis 20 og 44 ugers behandling med guselkumab. Hertil kommer, at blandt 95 patienter i VOYAGE 2, der blev randomiseret til guselkumab, som ikke opnåede et PASI 90-respons i uge 28, opnåede henholdsvis 36 % og 41 % et PASI 90-respons med yderligere henholdsvis 20 og 44 ugers fortsat behandling med guselkumab. Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra adalimumab til guselkumab.

Regional sygdom

I VOYAGE 1 og 2 blev der set signifikante forbedringer af psoriasis i hovedbund, på hænder og fødder, samt i negle (målt ved henholdsvis ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPS I [*Nail Psoriasis Severity Index*]) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med patienter, der fik behandling med placebo, i uge 16 ($p < 0,001$, tabel 4). Guselkumab var bedre end adalimumab for så vidt angår psoriasis i hovedbund samt på hænder og fødder i uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, med undtagelse af psoriasis på hænder og fødder i uge 24 [VOYAGE 2] og uge 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 4: Oversigt over respons for regional sygdom i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Uge 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 (%)						
Uge 16	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
Uge 16	14 (15,9)	68 (39,1) ^c	88 (50,9) ^d	18 (14,6)	128 (52,0) ^c	74 (59,7) ^d
NAPSI (N)^a	99	194	191	140	280	140
Forbedring i procent, middeltal (SD)						
Uge 16	-0,9 (57,9)	34,4 (42,4) ^c	38,0 (53,9) ^d	1,8 (53,8)	39,6 (45,6) ^c	46,9 (48,1) ^d

^a Omfatter kun patienter med ss-IGA-, f-PGA- eller hf-PGA-score ≥ 2 ved *baseline* eller NAPSI-score ved *baseline* > 0 .

^b Omfatter kun patienter, som opnåede en ≥ 2 -grad forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo for det vigtigste sekundære endepunkt.

^d Der blev ikke foretaget sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^e $p < 0,001$ for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet / patientrapporterede resultater

I både VOYAGE 1 og 2 blev der observeret signifikant større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (Dermatology Life Quality Index) og i patientrapporterede psoriasis-symptomer (kløe, smerter, brændende fornemmelse, svie og en følelse af, at huden strammer) og -tegn (tør hud, revner, skæl, flagedannelse, rødmen og blødning) som målt ved PSSD (Psoriasis Symptoms and Signs Diary) hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo, i uge 16 (tabel 5). Tegn på forbedring i patientrapporterede resultater

blev opretholdt til og med uge 24 (VOYAGE 1 og 2) og uge 48 (VOYAGE 1). I VOYAGE 1 blev disse forbedringer opretholdt i den ikke-blindede fase til og med uge 252 hos patienter, der fik kontinuerlig behandling med guselkumab (tabel 6).

Tabel 5: Oversigt over patientrapporterede resultater i uge 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Placebo	VOYAGE 1		Placebo	VOYAGE 2	
		guselkumab	adalimumab		guselkumab	adalimumab
DLQI , patienter med <i>baseline</i> -score	170	322	328	248	495	247
Ændring fra <i>baseline</i> , gennemsnit (standardafvigelse)						
Uge 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^a	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD-symptom-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	129	248	273	198	410	200
Symptom-score = 0, n (%)						
Uge 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD-tegn-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	129	248	274	198	411	201
Tegn-score = 0, n (%)						
Uge 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo.

^b der blev ikke udført sammenligninger mellem guselkumab og adalimumab.

^c p < 0,001 for sammenligning mellem guselkumab og placebo for de vigtigste sekundære endepunkter.

Tabel 6: Oversigt over patientrapporterede resultater i den ikke-blindede fase i VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Uge 76	Uge 156	Uge 252	Uge 76	Uge 156	Uge 252
DLQI -score > 1 ved <i>baseline</i> , n	445	420	374	264	255	235
patienter med DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD-symptom-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	347	327	297	227	218	200
Symptom score = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD-tegn-score , patienter med <i>baseline</i> -score > 0	347	327	297	228	219	201
Tegn-score = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

I VOYAGE 2 havde guselkumab-patienter signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helbredsrelateret livskvalitet, angst og depression samt begrænsninger vedrørende erhvervsevne i uge 16 målt ved henholdsvis helbredsspørgeskemaet SF-36 (36-item Short Form), HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) og WLQ (*Work Limitations Questionnaire*). Forbedringerne i SF-36, HADS og WLQ blev alle opretholdt til og med uge 48 og i den ikke-blindede fase til og med uge 252 blandt de patienter, der blev randomiseret til vedligeholdelsesbehandling i uge 28.

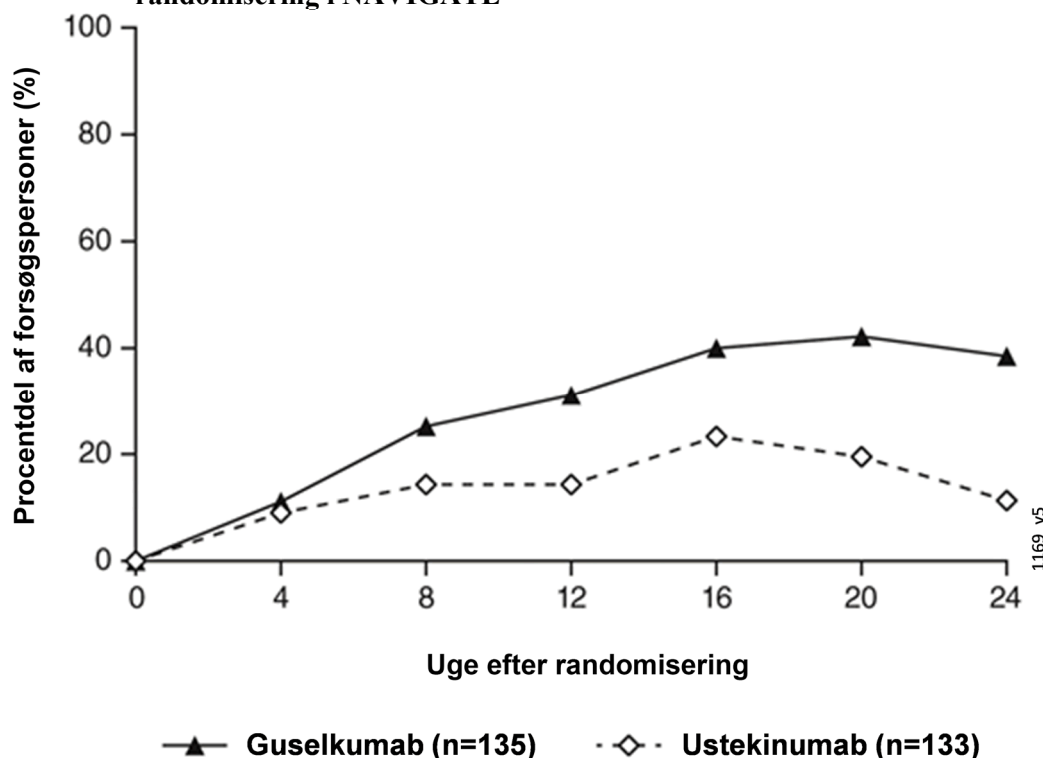
NAVIGATE

NAVIGATE-studiet undersøgte virkningen af guselkumab hos patienter, som havde et utilstrækkeligt respons (dvs. som ikke opnåede responset "*clear*" eller "*minimal*" defineret som IGA ≥ 2) på ustekinumab i uge 16. Alle patienter (n = 871) fik ikke-blindet ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg og

90 mg > 100 kg) i uge 0 og 4. I uge 16 blev 268 patienter med en IGA ≥ 2 -score randomiseret til enten at fortsætte med ustekinumab-behandling (n = 133) hver 12. uge eller at påbegynde guselkumab-behandling (n = 135) i uge 16, 20 og derefter hver 8. uge. *Baseline*-karakteristika for randomiserede patienter var stort set de samme som dem, der blev observeret i VOYAGE 1 og 2.

Efter randomisering var det primære endpoint antallet af besøg efter randomisering mellem uge 12 og 24, hvor patienterne opnåede en IGA-score 0/1 samt havde ≥ 2 graders forbedring. Patienterne blev undersøgt hver 4. uge ved i alt fire besøg. Blandt de patienter, der havde utilstrækkeligt respons på ustekinumab på tidspunktet for randomisering, blev der observeret signifikant større forbedring i virkningen hos patienter, som skiftede til guselkumab-behandling, sammenlignet med patienter, som fortsatte med ustekinumab-behandling. Mellem 12 og 24 uger efter randomisering opnåede guselkumab-patienterne en IGA-score 0/1 med ≥ 2 graders forbedring dobbelt så hyppigt som ustekinumab-patienterne (middeltal henholdsvis 1,5 *versus* 0,7 besøg, $p < 0,001$). En større andel af guselkumab-patienterne sammenlignet med ustekinumab-patienterne opnåede desuden en IGA-score 0/1 og ≥ 2 graders forbedring (henholdsvis 31,1 % *versus* 14,3 %; $p = 0,001$) og et PASI 90-respons (48 % *versus* 23 %; $p < 0,001$) 12 uger efter randomisering. Forskelle i responsrater mellem patienter, der blev behandlet med henholdsvis guselkumab og ustekinumab, blev set allerede 4 uger efter randomisering (henholdsvis 11,1 % og 9,0 %), og de nåede maksimum 24 uger efter randomisering (se figur 3). Der blev ikke observeret nogen nye sikkerhedsmæssige aspekter hos patienter, som skiftede fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Procentdel af patienter, som opnåede IGA-scoren *Clear* (0) eller *Minimal* (1) og mindst en 2-graders forbedring i IGA fra uge 0 til og med uge 24 per besøg efter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Guselkumabs virkning og sikkerhed sammenlignet med secukinumab blev ligeledes undersøgt i et dobbeltblindet studie. Patienterne blev randomiseret til at få guselkumab (N = 534; 100 mg i uge 0, 4 og hver 8. uge herefter), eller secukinumab (N = 514; 300 mg i uge 0, 1, 2, 3, 4 og hver 4. uge herefter). Den sidste dosis var i uge 44 i begge behandlingsgrupper.

Sygdomskaraktistika ved *baseline* svarede til en population med moderat til svær plaque-psoriasis med et mediant BSA på 20 %, en median PASI-score på 18 og en IGA-score på svær for 24 % af patienterne.

Guselkumab var bedre end secukinumab målt på det primære endepunkt PASI 90-respons i uge 48 (84,5 % *versus* 70,0 %, $p < 0,001$). En sammenligning af PASI-responsrater er vist i tabel 7.

Tabel 7: PASI-responsrater i ECLIPSE

	Antal patienter (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Primært endepunkt		
PASI 90-respons i uge 48	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Vigtigste sekundære endepunkter		
PASI 75-respons i både uge 12 og uge 48	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
PASI 75-respons i uge 12	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
PASI 90-respons i uge 12	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
PASI 100-respons i uge 48	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

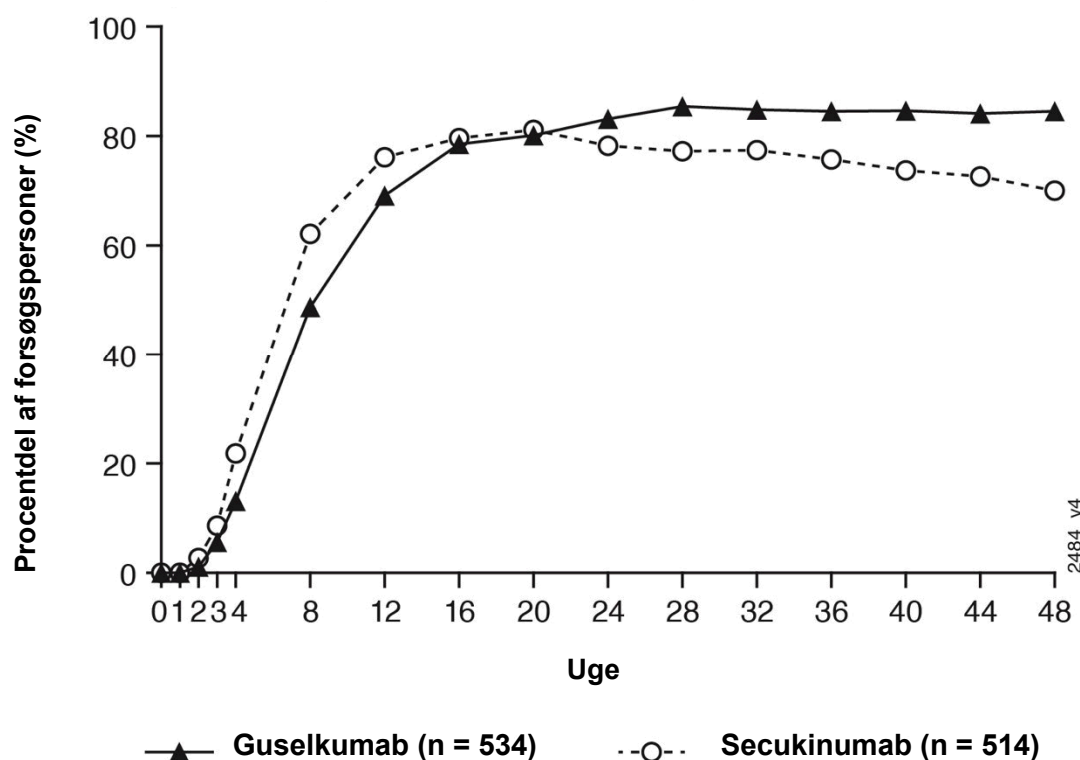
^a $p < 0,001$ for superioritet

^b $p < 0,001$ for non-inferioritet, $p = 0,062$ for superioritet

^c der blev ikke udført formel statistisk afprøvning

PASI 90-responsrater for guselkumab og secukinumab til og med uge 48 er vist i figur 4.

Figur 4: Procentdel af patienter, som opnåede et PASI 90-respons til og med uge 48 per besøg (patienter randomiseret i uge 0) i ECLIPSE



Psoriasisartrit (PsA)

Det er blevet påvist, at guselkumab forbedrer tegn og symptomer, fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet samt reducerer progressionsraten for perifer ledsade hos voksne patienter med aktiv PsA.

DISCOVER 1 og DISCOVER 2

To randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase III-studier (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) evaluerede guselkumabs sikkerhed og virkning *versus* placebo hos voksne patienter med aktiv PsA (≥ 3 hævede og ≥ 3 ømme led samt et CRP-niveau (C-reaktivt protein) på $\geq 0,3$ mg/dl i DISCOVER 1 og ≥ 5 hævede og ≥ 5 ømme led samt et CRP-niveau på $\geq 0,6$ mg/dl i DISCOVER 2),

på trods af behandling med et konventionelt syntetisk (cs)DMARD, apremilast eller et nonsteroidt antiinflammatorisk lægemiddel (NSAID). Patienterne i disse studier havde fået diagnosen PsA på baggrund af klassifikationskriterierne for psoriasisartrit (CASPAR - Classification criteria for Psoriatic Arthritis) med en median varighed af 4 år. Patienter med forskellige undertyper af PsA blev inkluderet i begge studier, herunder polyartikulær artrit med fravær af gigtknuder (40 %), spondylitis med perifer artrit (30 %), asymmetrisk perifer artrit (23 %), involvering af distale interfalangealled (7 %) og arthritis mutilans (1 %). Flere end henholdsvis 65 % og 42 % af patienterne havde entesitis og dactylitis ved *baseline*, og flere end 75 % af patienterne havde psoriasis med hudinvolvering på ≥ 3 % BSA. DISCOVER 1 og DISCOVER 2 evaluerede henholdsvis 381 og 739 patienter, som fik behandling med guselkumab 100 mg administreret ved uge 0 og 4 og derefter hver 8. uge eller guselkumab 100 mg hver 4. uge eller placebo. I uge 24 overgik patienter fra begge studier, der havde fået placebo, til at få guselkumab 100 mg hver 4. uge. Ca. 58 % af patienterne i begge studier fortsatte med stabile doser af MTX (≤ 25 mg/uge).

I begge studier havde over 90 % af patienterne tidligere brugt csDMARD. I DISCOVER 1 havde 31 % af patienterne tidligere fået anti-TNF α -behandling. I DISCOVER 2 var alle patienter naive over for biologisk behandling.

Tegn og symptomer

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målingerne af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uge 24. Det primære endepunkt i begge studier var den procentdel af patienter, der opnåede et ACR (American College of Rheumatology) 20-respons ved uge 24. De vigtigste virkningsresultater er vist i tabel 8.

Tabel 8: Kliniske responser i DISCOVER 1 og DISCOVER 2

	DISCOVER 1			DISCOVER 2		
	Placebo (N = 126)	guselkumab 100 mg hver 8. uge (N = 127)	guselkumab 100 mg hver 4. uge (N = 128)	Placebo (N = 246)	guselkumab 100 mg hver 8. uge (N = 248)	guselkumab 100 mg hver 4. uge (N = 245)
ACR 20-respons						
Uge 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
Uge 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
ACR 50-respons						
Uge 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
Uge 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
ACR 70-respons						
Uge 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
LS Mean-ændringⁱ i DAS 28 (CRP) fra <i>baseline</i>						
Uge 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b

Forskel fra placebo (95 % CI)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimal sygdomsaktivitet (MDA)						
Uge 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Patienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
IGA-respons^h						
Uge 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
PASI 90-respons						
Uge 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
Uge 24	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Forskel fra placebo (95 % CI)	-	38,6 (25,8; 51,4)	51,7 (39,7; 63,7)	-	58,6 (50,6; 66,6)	51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (primært endepunkt)

^b p < 0,001 (vigtigste sekundære endepunkt)

^c p = 0,006 (vigtigste sekundære endepunkt)

^d ikke statistisk signifikant p = 0,086 (vigtigste sekundære endepunkt)

^e nominel p < 0,001

^f nominel p = 0,012

^g ikke formelt testet i den hierarkiske test procedure, nominel p < 0,001 (vigtigste sekundære endepunkt)

^h defineret som et IGA-respons på 0 ("cleared") eller 1 (minimal) og ≥ 2 -grads reduktion i forhold til *baseline* i IGA-psoriasis score

ⁱ LSMean-ændring = ændring i mindste kvadraters middelværdi

Klinisk respons blev opretholdt op til uge 52, som vurderet ved responsrater for ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (se tabel 9).

Tabel 9: Kliniske responser i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 ved uge 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respons	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respons	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respons	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Ændring i DAS 28 (CRP) fra <i>baseline</i>				
N ^c	112	123	234	227
Middelværdi (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228

% respons	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Patienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved baseline				
IGA-respons				
N ^b	75	88	170	173
% respons	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respons	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Der var ingen placebo-gruppe efter uge 24.

^b Evaluerbare patienter med observeret respons.

^c Patienter med en observeret ændring fra *baseline*.

Klinisk respons blev opretholdt op til uge 100, som vurderet ved responsrater for ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 i DISCOVER 2 (se tabel 10).

Tabel 10: Klinisk respons i DISCOVER 2 ved uge 100^a

	guselkumab 100 mg hver 8. uge	guselkumab 100 mg hver 4. uge
ACR 20		
N ^b	223	219
% respons	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% respons	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% respons	39,3 %	38,6 %
Ændring i DAS 28 (CRP) fra <i>baseline</i>		
N ^c	223	219
Middelværdi (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% respons	44,6 %	42,7 %
Patienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved baseline		
IGA-respons		
N ^b	165	170
% respons	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
% respons	75,0 %	80,0 %

^a Der var ingen placebo-gruppe efter uge 24.

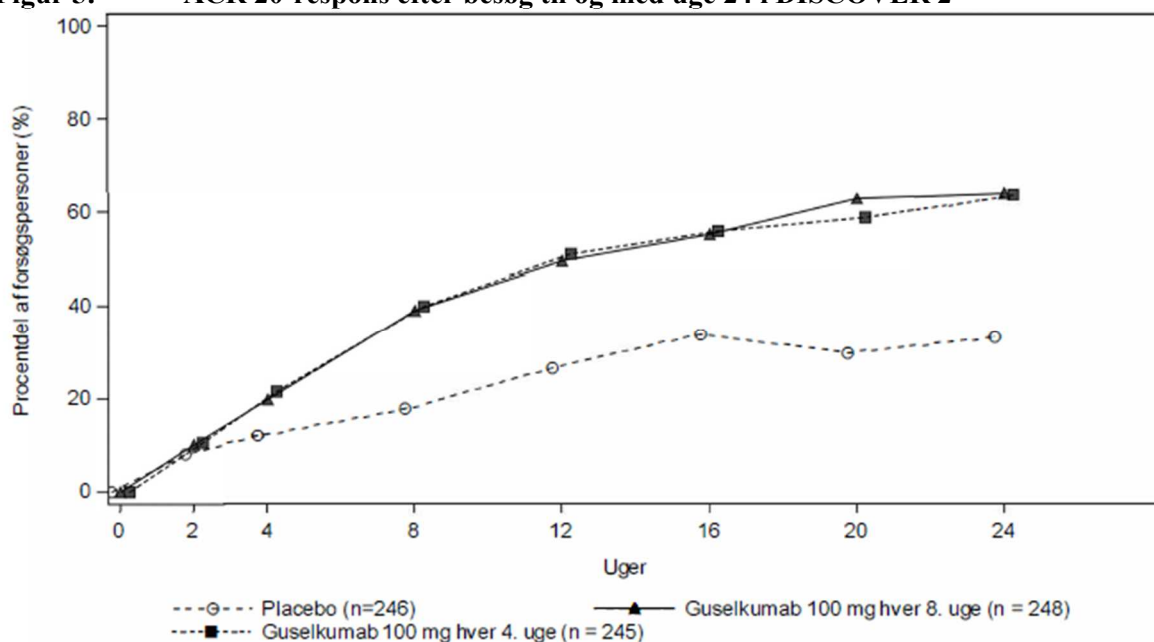
^b Evaluerbare patienter med observeret respons.

^c Patienter med en observeret ændring fra *baseline*.

Respons over tid

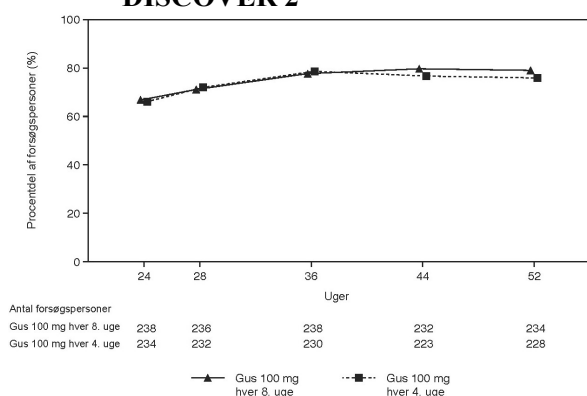
I DISCOVER 2 blev der observeret et større ACR 20-respons i begge guselkumab-grupper sammenlignet med placebo så tidligt som uge 4, og behandlingsforskellen fortsatte med at stige over tid til og med uge 24 (figur 5).

Figur 5: ACR 20-respons efter besøg til og med uge 24 i DISCOVER 2

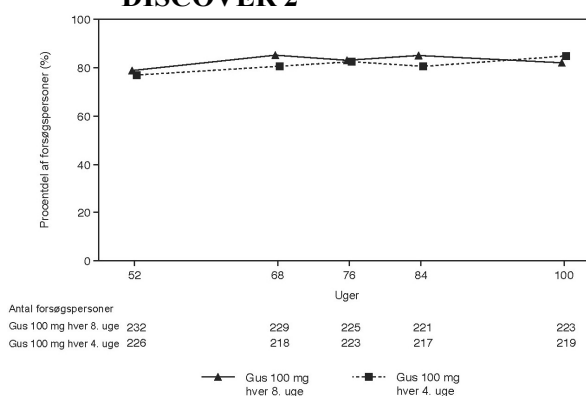


I DISCOVER 2 blev ACR 20-respons opretholdt fra uge 24 til uge 52 for patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab ved uge 24 (se figur 6). ACR 20-respons blev opretholdt fra uge 52 til uge 100 for patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab ved uge 52 (se figur 7).

Figur 6: ACR 20-respons efter besøg fra uge 24 til og med uge 52 i DISCOVER 2



Figur 7: ACR 20-respons efter besøg fra uge 52 til og med uge 100 i DISCOVER 2



Observerede responser i guselkumab-grupperne var ens uafhængigt af samtidig brug af csDMARD, herunder MTX (DISCOVER 1 og 2). Desuden afdækkede undersøgelse af alder, køn, race, legemsvægt og tidligere brug af csDMARD (DISCOVER 1 og 2) samt tidligere brug af anti-TNF α (DISCOVER 1) ikke forskelle i respons på guselkumab blandt disse undergrupper.

I DISCOVER 1 og 2 blev der påvist forbedringer i alle komponenter af ACR-scorer, herunder patientens vurdering af smerter. Ved uge 24 i begge studier var andelen af patienter, som havde opnået et modificeret PsARC-respons (*PsA response criteria response*) større i guselkumab-grupperne sammenlignet med placebo. PsARC-responser blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Dactylitis og entesitis blev vurderet på baggrund af puljerede data fra DISCOVER 1 og 2. Ved uge 24 var andelen af patienter med reduktion af dactylitis hos patienter, som havde dactylitis ved *baseline*, større i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (59,4 %, nominal $p < 0,001$) og hver 4. uge (63,5 %, $p = 0,006$), sammenlignet med placebo (42,2 %). Ved uge 24 var andelen af patienter med reduktion af entesitis blandt patienter, som havde entesitis ved *baseline*, større i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (49,6 %, nominal $p < 0,001$) og hver 4. uge (44,9 %, $p = 0,006$) sammenlignet

med placebo (29,4 %). Ved uge 52 var andelen af patienter med reduktion af dactylis (81,2 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 80,4 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) og reduktion af entesitis (62,7 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 60,9 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) opretholdt. I DISCOVER 2 var andelen af patienter med reduktion af dactylis og entesitis ved *baseline* (91,1 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 82,9 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) og reduktion af entesitis (77,5 % i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og 67,7 % i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge) opretholdt ved uge 100.

I DISCOVER 1 og 2 udviste patienter, som fik behandling med guselkumab, og som havde spondylitis med perifer artrit som deres primære præsentation, større forbedring i forhold til *baseline* i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) sammenlignet med placebo i uge 24. Forbedring i BASDAI blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Radiografisk respons

I DISCOVER 2 blev hæmning af progression af strukturel skade målt radiografisk og udtrykt som middellændringen i forhold til *baseline* i total modificeret van der Heijde-Sharp (vdH-S)-score. Ved uge 24 udviste den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, en statistisk signifikant mindre radiografisk progression og guselkumab hver 8. uge udviste numerisk mindre progression end placebo (tabel 11). Den observerede fordel med doseringsregimet med guselkumab hver 4. uge på hæmning af radiografisk progression (dvs. mindre middellændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, *versus* placebo) var mest udtalt hos patienter med både en høj værdi for C-reaktivt protein og et stort antal led med erosioner ved *baseline*.

Tabel 11: Ændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score ved uge 24 i DISCOVER 2

	N	LS-middellændring ^c (95 % CI ^d) i forhold til <i>baseline</i> i modificeret vdH-S-score ved uge 24
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg hver 8. uge	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a ikke statistisk signifikant p = 0,068 (vigtigste sekundære endepunkt).

^b p = 0,006 (vigtigste sekundære endepunkt).

^c LS-middellændring = ændring i middelværdi efter mindste kvadraters metode.

^d CI = konfidensinterval.

Ved uge 52 og uge 100 var middellændringen i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S score i de grupper, der fik guselkumab hver 8. uge og hver 4. uge (tabel 12).

Tabel 12: Ændring i forhold til *baseline* i total modificeret vdH-S-score ved uge 52 og uge 100 i DISCOVER 2

	N ^a	Middellændring (SD ^b) i forhold til <i>baseline</i> i total modificeret vdH-S-score
Uge 52		
guselkumab 100 mg hver 8. uge	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	229	1,07 (3,843)
Uge 100		
guselkumab 100 mg hver 8. uge	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg hver 4. uge	211	1,68 (7,018)

^a Evaluerbare patienter med en observeret ændring i den pågældende periode

^b SD = standardafvigelse

Bemærk: ingen placebo gruppe efter uge 24

Fysisk funktion og helbredsrelateret livskvalitet

I DISCOVER 1 og 2 viste patienter, der fik behandling med guselkumab, signifikant forbedring ($p < 0,001$) i fysisk funktion sammenlignet med placebo, som vurderet ved HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) ved uge 24. Forbedringer i HAQ-DI blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Der blev observeret en signifikant større forbedring i forhold til *baseline* i SF-36 *Physical Component Summary*-score (PCS) hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo ved uge 24 i DISCOVER 1 ($p < 0,001$ for begge dosisgrupper) og DISCOVER 2 ($p = 0,006$ for den gruppe, der fik behandling hver 4. uge). Ved uge 24 blev der observeret en større stigning i forhold til *baseline* i FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)-score hos patienter, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med placebo i begge studier. I DISCOVER 2 blev der observeret større forbedringer i helbredsrelateret livskvalitet som målt ved DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hos patienter, som fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo ved uge 24. Forbedringer i SF-36 PCS-, FACIT-F- og DLQI-scores blev opretholdt fra uge 24 til uge 52 i DISCOVER 1 og til uge 100 i DISCOVER 2.

Colitis ulcerosa

Guselkumabs virkning og sikkerhed er blevet evalueret i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III multicenterstudier (QUASAR intravenøs induktionsstudiet, QUASAR vedligeholdelsesstudiet og ASTRO subkutan induktionsstudiet) hos voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som havde utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) og/eller sphingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (S1PRM) kun gældende for ASTRO. Derudover blev guselkumabs virkning og sikkerhed vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase IIb-studie til fastlæggelse af induktionsdoser (QUASAR-induktionsdosisinterval-studie), hvor der blev inkluderet en lignende patientpopulation med colitis ulcerosa som i fase III-induktionsstudiet).

Sygdomsaktivitet blev vurderet ved hjælp af modificeret Mayo-score (mMS), en 3-komponent Mayo-score (0-9) bestående af summen af følgende underscorer (0 til 3 for hver underscore): afføringshyppighed (SFS), rektalblødning (RBS) og fund på centralt gennemgået endoskopi (ES). Moderat til svært aktiv colitis ulcerosa var defineret som en mMS mellem 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (defineret ved markant erytem, fravær af vaskulært mønster, skrøbelighed og/eller erosioner) eller en ES på 3 (defineret ved spontan blødning og ulceration).

Induktionsstudie: QUASAR IS

I induktionsstudiet QUASAR IS blev patienterne randomiseret i forholdet 3:2 til at få enten guselkumab 200 mg eller placebo via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. I alt blev 701 patienter evalueret. Ved baseline var median mMS 7, hvoraf 35,5 % af patienterne havde en baseline-mMS på 5 til 6, og 64,5 % havde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % af patienterne havde en baseline-ES på 3. Medianalderen var 39 år (interval fra 18 til 79 år); 43,1 % var kvinder; og 72,5 % identificerede sig som hvide, 21,4 % som asiater, og 1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved baseline fik 72,5 % af patienterne aminosalicylater, 20,8 % af patienterne fik immunmodulatorer (MTX, 6-MP eller AZA), og 43,1 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger eller JAK-hæmmere var ikke tilladt.

I alt 49,1 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere. Blandt disse patienter havde henholdsvis 87,5 %, 54,1 % og 18 % oplevet tidligere behandlingssvigt med en TNF-blokker, vedolizumab eller en JAK-hæmmere, og 47,4 % havde oplevet behandlingssvigt med 2 eller flere af disse behandlinger. I alt 48,4 % af patienterne var

naive for biologiske behandlinger og JAK-hæmmere, og 2,6 % havde tidligere fået en biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 12. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 13).

Der var en signifikant højere andel af patienter i klinisk remission ved uge 12 i den gruppe, der fik behandling med guselkumab end i placebogruppen.

Tabel 13: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induktion ^a %	Behandlingsforskel (95 % CI)
Klinisk remission^b			
Samlet population	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remission^f			
Samlet population	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk heling^g			
Samlet population	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Samlet population	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk mukosal helingⁱ			
Samlet population	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatigue-respons^j			
Samlet population	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %, 23 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remission^k			
Samlet population	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som intravenøs induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^c $p < 0,001$, justeret behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden (justeret for stratifikationsfaktorer: status for behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere og samtidig brug af kortikosteroider ved baseline).

^d Yderligere 7 patienter i placebogruppen og 11 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

^e Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) for colitis ulcerosa.

^f En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.

^g En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^h Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 points med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.

^j Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til baseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.

^k Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet omfattede også 48 patienter med en baseline-mMS på 4, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos patienterne med en baseline-mMS på 4 var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt som klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 12, overensstemmende med den samlede population med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa.

Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Der blev set fald i underscorerne for rektalblødning og afføringshyppighed allerede fra uge 2 hos de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og de fortsatte med at falde til uge 12.

Vedligeholdelsesstudie: QUASAR MS

I QUASAR MS blev der foretaget en evaluering af 568 patienter, som havde opnået klinisk respons ved uge 12 efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. I QUASAR MS blev disse patienter randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uge, guselkumab 200 mg hver 4. uge eller placebo i 44 uger.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 44. Sekundære endepunkter ved uge 44 omfattede, men var ikke begrænset til, symptomatisk remission, endoskopisk heling, kortikosteroidfri klinisk remission, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 14).

Der var en signifikant større andel af patienter i klinisk remission ved uge 44 i begge de grupper, der blev behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabel 14: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel (95 % CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission ^c					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remission ^h					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remission ⁱ					
Samlet population ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk heling ^j					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling ^k					
Samlet population ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Samlet population ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Vedligeholdelse af klinisk remission ved uge 44 hos patienter, som havde opnået klinisk remission 12 uger efter induktion					
Samlet population ^q	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Samlet population ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatigue-respons^o					
Samlet population ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remission^p					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)
---	---------------	---------------	---------------	----------------------	----------------------

- ^a Guselkumab 100 mg via subkutan injektion hver 8. uge efter induktionsregimet.
- ^b Guselkumab 200 mg via subkutan injektion hver 4. uge efter induktionsregimet.
- ^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
- ^d Patienter, som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
- ^e $p < 0,001$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
- ^f Yderligere 7 patienter i placebogruppen, 6 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 6 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.
- ^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) til colitis ulcerosa.
- ^h En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.
- ⁱ Uden behov for behandling med kortikosteroider i mindst 8 uger forud for uge 44 samt opnåelse af kriterierne for remission ved uge 44.
- ^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
- ^k En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulærvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.
- ^l Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.
- ^m $p < 0,01$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
- ⁿ En underscore for endoskopi på 0.
- ^o Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til induktionsbaseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.
- ^p Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .
- ^q Forsøgspersoner, som opnåede klinisk remission 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
- ^r Yderligere 3 patienter i placebogruppen, 3 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 3 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

I QUASAR IS og QUASAR MS blev der konsekvent påvist virkning og sikkerhed med guselkumab uanset alder, køn, race, legemsvægt og tidligere behandling med biologiske lægemidler eller JAK-hæmmere.

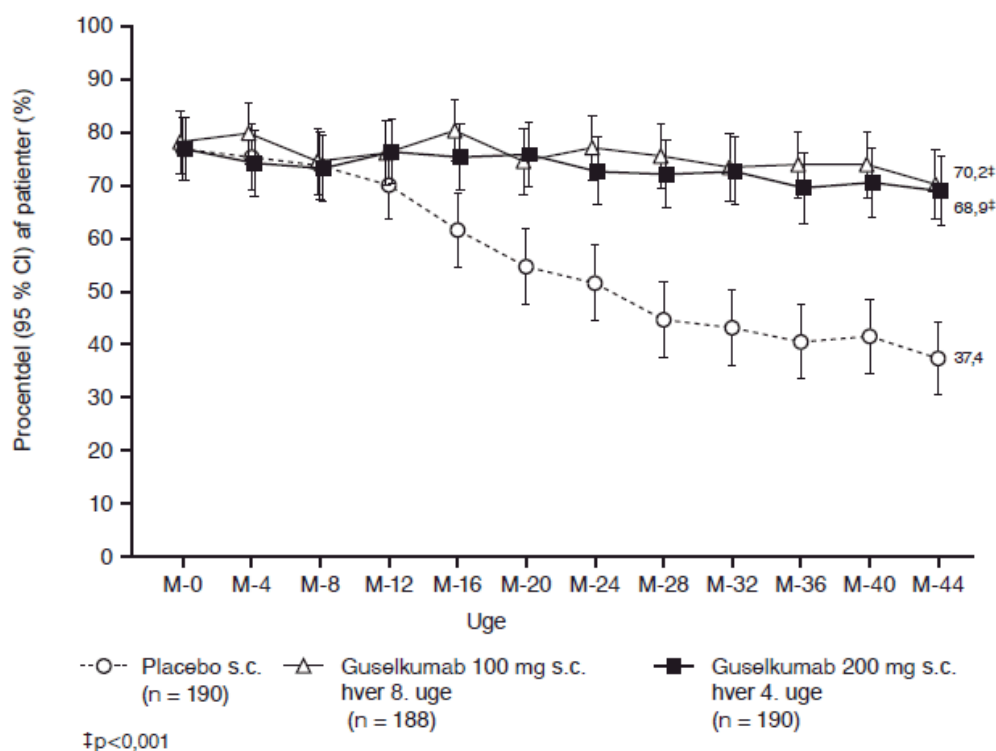
I QUASAR MS opnåede patienter med høj inflammatorisk byrde efter fuldførelse af induktionsdoseringen yderligere fordel af guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uge. Der blev set klinisk meningsfulde numeriske forskelle på > 15 % mellem de to guselkumabdosigrupper hos patienter med et CRP-niveau > 3 mg/l efter fuldførelse af induktionsdoseringen for følgende endepunkter ved uge 44: klinisk remission (48 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), vedligeholdelse af klinisk remission (88 % 200 mg hver 4. uge vs. 50 % 100 mg hver 8. uge), kortikosteroidfri klinisk remission (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), endoskopisk heling (52 % 200 mg hver 4. uge vs. 35 % 100 mg hver 8. uge) og histologisk-endoskopisk mukosal heling (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 29 % 100 mg hver 8. uge).

QUASAR MS inkluderede 31 patienter med en mMS på 4 ved induktionsbaseline, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. Hos disse patienter var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt ved klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 44, overensstemmende med den samlede population.

Symptomatisk remission over tid

I QUASAR MS blev der opretholdt symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0, til og med uge 44 i begge de grupper, der fik behandling med guselkumab, hvorimod der blev set en nedgang i placebogruppen (figur 8):

Figur 8: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 44 i QUASAR MS



Patienter med respons på udvidet guselkumabbehandling ved uge 24

Guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 fik guselkumab 200 mg subkutant ved uge 12, 16 og 20. I QUASAR IS opnåede 66/120 (55 %) guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 klinisk respons ved uge 24. Patienter med respons på guselkumab ved uge 24 indgik i QUASAR MS og fik guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge. Ved uge 44 i QUASAR MS var det kliniske respons opretholdt hos 83/123 (67 %) af disse patienter, og 37/123 (30 %) opnåede klinisk remission.

Genvinding af virkning efter tab af respons på guselkumab

Nitten patienter, som fik guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge, og som oplevede et første tab af respons (10 %) mellem uge 8 og 32 i QUASAR MS, fik blindet guselkumabdosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uge, og 11 af disse patienter (58 %) opnåede symptomatisk respons, og 5 patienter (26 %) opnåede symptomatisk remission efter 12 uger.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission var defineret som en histologisk Geboes-score ≤ 2 B.0 (fravær af neutrofiler fra slimhinder [både lamina propria og epitel], ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet). I QUASAR IS blev der opnået histologisk remission ved uge 12 hos 40 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen. I QUASAR MS blev der opnået histologisk remission ved uge 44 hos 59 % og 61 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge, og hos 27 % af patienterne i placebogruppen.

Normalisering af slimhindens udseende ved endoskopi var defineret som en ES på 0. I QUASAR IS blev der opnået endoskopisk normalisering ved uge 12 hos 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 5 % af patienterne i placebogruppen.

Sammensatte histologiske/endoskopiske endepunkter

Kombineret symptomatisk remission, endoskopisk normalisering, histologisk remission og fækal calprotectin ≤ 250 mg/kg ved uge 44 blev opnået hos en større andel af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge eller 200 mg subkutan hver 4. uge, end hos de patienter, der fik placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helbredsrelateret livskvalitet

Ved uge 12 i QUASAR IS udviste de patienter, der fik guselkumab, større og klinisk meningsfulde forbedringer i forhold til baseline end de patienter, der fik placebo, hvad angik livskvaliteten specifikt i relation til inflammatorisk tarmsygdom (IBD-specifik livskvalitet), vurderet ved IBDQ-totalscore og alle IBDQ-domænescorer (tarmsymptomer, herunder mavesmerter og afføringstrang, systemisk funktion, følelsesmæssig funktion og social funktion). Disse forbedringer blev opretholdt hos guselkumabbehandlede patienter i QUASAR MS til og med uge 44.

Hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa

Til og med uge 12 i QUASAR IS var andelen af patienter med hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa lavere i guselkumabgruppen end i placebogruppen (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio til at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg subkutan vedligeholdelse hver 8. uge, eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg subkutan vedligeholdelse hver 4 uge, eller placebo.

I alt 418 patienter blev evalueret. Patienternes medianalder var 40 år (interval fra 18 til 80 år); 38,8 % var kvinder; og 64,6 % identificerede sig som hvide, 28,9 % som asiater og 3,1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (op til 20 mg/dag prednison eller tilsvarende). Ved *baseline* fik 77,3 % af patienterne aminosalicylater, 20,1 % af patienterne fik immunmodulatorer, og 32,8 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger, JAK-hæmmere eller S1PRM'er var ikke tilladt. I alt 40,2 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM, 58,1 % var naive for biologiske behandlinger, JAK-hæmmere og S1PRM'er, og 1,7 % havde tidligere fået biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt i ASTRO var klinisk remission ved uge 12, som defineret ved mMS. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons samt histologisk-endoskopisk mukosal heling (se tabel 15). Sekundære endepunkter ved uge 24 omfattede klinisk remission og endoskopisk heling (se tabel 16).

Tabel 15: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutan induktion ^a %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^b
Klinisk remission^c			
Samlet population	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatisk remission^d			
Samlet population	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopisk heling^h			
Samlet population	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinisk responsⁱ			
Samlet population	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling^j			
Samlet population	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg som subkutan induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimator. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktions-*baseline* og en underscore for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen og 3 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

ⁱ Fald i forhold til *baseline* i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline* i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed og en Geboes-score $\leq 3,1$ (hvilket indikerer neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv).

Tabel 16: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 24 i ASTRO

Tabel 10: Andelen af patienter, der opfylder kriterierne ved uge 24 (N = 140)					
Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion → 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion → 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission^d					
Samlet population	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)

behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g					
Endoskopisk heling^h					
Samlet population	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg s.c. vedligeholdelse hver 8. uge.

^b Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg s.c. vedligeholdelse hver 4. uge.

^c Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimator. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen, 1 patient i guselkumab 100 mg-gruppen og 2 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

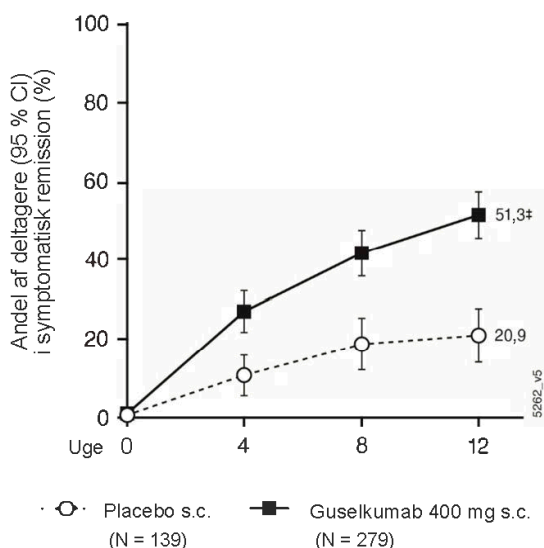
^g Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons eller intolerance over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

Symptomatisk remission over tid

I ASTRO blev symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline* og en underscore for rektalblødning på 0, observeret til og med uge 12 hos en større andel af patienterne i de grupper, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebogruppen (figur 9):

Figur 9: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 12 i ASTRO



[‡] $p < 0,001$

Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Fald i underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed blev observeret så tidligt som uge 2 hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission ved uge 12 blev opnået hos 44 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan induktion, sammenlignet med 20 % af de patienter, der fik placebo.

Endoskopisk normalisering ved uge 24 blev opnået hos henholdsvis 21 % og 26 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg subkutan induktion, efterfulgt af guselkumab 100 mg administreret via subkutan injektion ved uge 16 og hver 8. uge derefter, eller guselkumab 200 mg administreret via subkutan injektion ved uge 12 og hver 4. uge derefter, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo.

Mavesmerter og afføringstrang

En større andel af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan injektion, havde ingen mavesmerter (56 % vs. 31 %) og ingen afføringstrang (49 % vs. 24 %) ved uge 12 sammenlignet med dem, der fik placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet

Sygdomsspecifik helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med IBDQ. En større andel af patienterne i den kombinerede 400 mg s.c. guselkumab-gruppe (61 %) opnåede IBDQ-remission ved uge 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sygdom

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre kliniske fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten orale kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-blokker eller vedolizumab): to identisk udformede 48-ugers, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktiv-kontrollerede (ustekinumab) parallelle gruppestudier (GALAXI 2 og GALAXI 3) og et 24-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier havde et *treat-through*-studiedesign: Patienter randomiseret til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) vedligeholdte denne tilskrivning af behandling gennem hele studiets varighed.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studierne GALAXI 2 og GALAXI 3 blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som et *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] score ≥ 220 og ≤ 450 og et *Simple Endoscopic Score for CD* (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum). Yderligere kriterier for GALAXI 2/3 inkluderede en gennemsnitlig daglig afføringshyppighed (*stool frequency* (SF)) > 3 eller en gennemsnitlig daglig *abdominal pain score* (AP) > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studierne blev patienterne randomiseret i en 2:2:2:1 ratio for at modtage guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge; eller guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller omkring 6 mg/kg intravenøs induktion med ustekinumab i uge 0 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge, eller placebo. De patienter, der ikke responderede på placebo, modtog ustekinumab fra uge 12.

I alt 1.021 patienter blev evalueret i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Gennemsnitsalderen var 34 år (varierende fra 18 til 83 år), 57,6 % var mænd, og 74,3 % identificerede sig som hvide, 21,3 % som asiater og 1,5 % som sorte.

I GALAXI 2 havde 52,8 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,6 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller havde tidligere oplevet behandlingssvigt med vedolizumab), 41,9 % var biologisk naive, og 5,3 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 37,4 % af patienterne orale kortikosteroider, og 29,9 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

I GALAXI 3 havde 51,9 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,3 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller havde tidligere oplevet behandlingssvigt med vedolizumab), 41,5 % var biologisk naive, og 6,6 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 36,1 % af patienterne orale kortikosteroider, og 30,2 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er angivet i tabel 17 (uge 12) og 18 (uge 48). Resultaterne af de væsentlige sekundære endepunkter i uge 48 sammenlignet med ustekinumab er angivet i tabel 19 og 20.

Tabel 17: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %
Co-primære effektendepunkter				
Klinisk remission^b i uge 12				
Samlet population	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 12				
Samlet population	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Væsentlige sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remission^f i uge 12				
Samlet population	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatigue-respons^g i uge 12				
Samlet population	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remission^h i uge 12				
Samlet population	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)
--	------------	-------------	------------	-------------

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 – To guselkumab-behandlingsgrupper blev slået sammen for denne kolonne, da patienterne modtog det samme intravenøse induktionsdosisregime før uge 12.
- ^b Klinisk remission blev defineret som CDAI-score < 150.
- ^c Yderligere 9 patienter i placebogruppen og 38 patienter i gruppen med 200 mg intravenøs guselkumab var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.
- ^d Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.
- ^e Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.
- ^g Fatigue-respons er defineret som forbedring af ≥ 7 point i PROMIS *Fatigue Short Form 7a*.
- ^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD score ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabel 18: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b
Kortikosteroidfri klinisk remission^c i uge 48^f						
Samlet population	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d i uge 48^f						
Samlet population	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.
- ^d Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltagere, som opnåede utilstrækkelige responskriterier i uge 12, blev betragtet som non-responderende i uge 48, uanset behandlingsarm.

Tabel 19: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48						
Samlet populatio n	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 48^l						
Samlet populatio n	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Endoskopisk remission^f i uge 48						
Samlet populatio n	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remission^g i uge 48						
Samlet populatio n	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remission^h i uge 48^l						
Samlet populatio n	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remissionⁱ i uge 48						
Samlet populatio n	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remission^j i uge 48						
Samlet populatio n	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.

^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.

^e Endoskopisk respons er defineret som $\geq 50\%$ forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .

^f Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .

^g Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remission er defineret som CDAI < 150 for $\geq 80\%$ af alle besøg mellem uge 12 og uge 48 (mindst 8 ud af 10 besøg), som skal inkludere uge 48.

^j PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.

^k $p < 0,05$

^l Respons i uge 48 blev vurderet uanset klinisk respons i uge 12

Tabel 20: Andel af patienter, der opnåede effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i puljede GALAXI 2 og GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48			
Samlet population	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g i uge 48			
Samlet population	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remission^h i uge 48			
Samlet population	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remissionⁱ i uge 48			
Samlet population	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

-
- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
 - ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
 - ^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
 - ^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.
 - ^e Yderligere 14 patienter i ustekinumab-gruppen, 21 patienter i gruppen med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge, og 17 patienter i gruppen med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.
 - ^f Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) for Crohns sygdom.
 - ^g Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
 - ^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .
 - ⁱ Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .

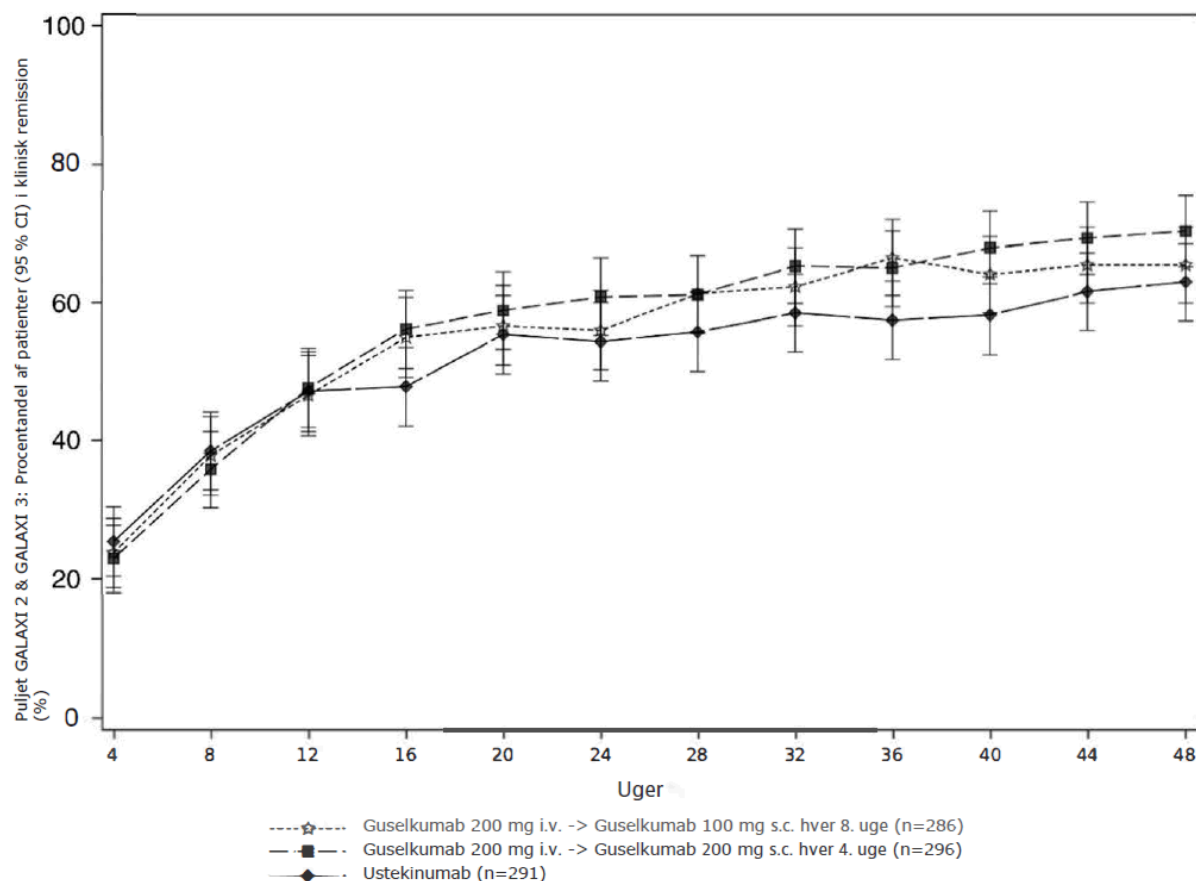
I GALAXI 2 og GALAXI 3 blev guselkumabs virkning og sikkerhed konsekvent demonstreret uafhængigt af alder, køn, race og kropsvægt.

I subpopulationsanalysen i de puljede GALAXI fase III-studier fik patienter med høj inflammatorisk byrde efter afsluttet induktionsdosering yderligere fordele ved 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge sammenlignet med det subkutane vedligeholdelsesdosisregime på 100 mg hver 8. uge. En klinisk betydningsfuld forskel blev observeret mellem de to guselkumab-doseringsgrupper blandt patienter med et CRP-niveau på > 5 mg/l efter færdiggørelse af induktion, for endepunkterne klinisk remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 54,1 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 71,0 %), endoskopisk respons i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 36,5 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 50,5 %); og PRO-2-remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 51,8 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 61,7 %).

Klinisk remission over tid

CDAI-scoring blev noteret ved hvert patientbesøg. Andelen af patienter i klinisk remission til og med uge 48 er angivet i figur 10.

Figur 10: Andel af patienter i klinisk remission til og med uge 48 i puljet GALAXI 2 og GALAXI 3



Helbredsrelateret livskvalitet

Større forbedringer i forhold til baseline blev observeret i uge 12 i de grupper, der blev behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo, hvad angik inflammatorisk tarmsygdoms (IBD)-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore. Disse forbedringer blev opretholdt til og med uge 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-GRAVITI-studiet blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som en CDAI-score på ≥ 220 og ≤ 450 og et CD (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum) og en gennemsnitlig daglig SF > 4 eller gennemsnitlig daglig AP-score > 2 .

I GRAVITI blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio for at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge, eller placebo. Alle patienterne i placebogruppen, som opfyldte *rescue*-kriterierne, modtog induktionsdosen på 400 mg subkutan guselkumab i ugerne 16, 20 og 24 efterfulgt af 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge.

I alt 347 patienter blev evalueret. Gennemsnitsalderen for patienterne var 36 år (varierende fra 18 til 83 år), 58,5 % var mænd, og 66 % identificerede sig som hvide, 21,9 % som asiater og 2,6 % som sorte.

I GRAVITI havde 46,4 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel, 46,4 % var biologisk naive, og 7,2 % havde tidligere modtaget, men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 29,7 % af patienterne orale kortikosteroider, og 28,5 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i uge 12 er angivet i tabel 21.

Tabel 21: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injektion ^a
Co-primære effektendepunkter		
Klinisk remission^b i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Væsentlige sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g i uge 12		
Samlet population	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remission^h i uge 12		
Samlet population	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan behandling i uge 0, uge 4 og uge 8

^b Klinisk remission: CDAI-score < 150

^c p < 0,001

^d Yderligere 8 patienter i placebogruppen og 17 patienter i 400 mg subkutan guselkumab gruppen, var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^e Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.

^f Endoskopisk respons: ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score.

^g Klinisk respons: ≥ 100-point reduktion i forhold til baseline i CDAI-score eller CDAI-score < 150.

^h PRO-2-remission: Gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF i forhold til baseline.

Der var en signifikant højere andel af patienter, der opnåede klinisk remission i uge 24 i den gruppe, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge, sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs 21,4 %, begge p-værdier < 0,001). Klinisk remission i uge 48 blev opnået af 60 % og 66,1 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons i uge 48 blev opnået af 44,3 % og 51,3 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helbredsrelateret livskvalitet

I GRAVITI blev klinisk betydningsfulde forbedringer observeret i relation til IBD-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore i uge 12 og uge 24 sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med guselkumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. De fyldte penne med 100 mg (PushPen og OnePress) er ikke blevet undersøgt i den pædiatriske population og bør ikke anvendes hos pædiatriske patienter (se oplysninger om pædiatrisk anvendelse i pkt. 4.2).

Pædiatrisk plaque-psoriasis

Guselkumabs sikkerhed og virkning er blevet undersøgt i ét randomiseret, placebo- og aktivt biologisk komparator-kontrolleret multicenterstudie (PROTOSTAR) hos 120 pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med moderat til svær plaque-psoriasis, som var kandidater til lysbehandling eller systemisk behandling, og som ikke opnåede tilstrækkelig kontrol med lysbehandling og/eller topiske behandlinger. PROTOSTAR blev udført i to dele. Del 1 bestod af en 16-ugers randomiseret, placebo- og aktiv komparator-kontrolleret periode efterfulgt af en ukontrolleret periode med seponering og genbehandling eller indledning af behandling med guselkumab til og med uge 52. Del 2 bestod af en ublindet guselkumab-arm til og med uge 52.

De patienter, der blev inkluderet, havde en IGA-score ≥ 3 på en 5-points skala over sygdommens samlede sværhedsgrad, en PASI ≥ 12 og en BSA-involvering ≥ 10 % samt mindst ét af følgende elementer: 1) meget tykke læsioner, 2) klinisk relevant involvering af ansigt, kønsorganer eller hænder/fødder, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % eller 5) IGA = 4. Patienter med guttat, erythroderm eller pustuløs psoriasis blev udelukket.

I del 1 blev 92 patienter i alderen 6 til 17 år randomiseret til at få subkutan injektion af enten guselkumab (n = 41) eller placebo (n = 25) i uge 0, 4 og 12 eller en aktiv biologisk komparator (n = 26) ugentligt. I del 2 blev yderligere 28 unge patienter i alderen 12 til 17 år inkluderet til subkutan injektion af guselkumab i uge 0, 4 og hver 8. uge derefter. I guselkumab-gruppen fik patienter med en legemsvægt under 70 kg 1,3 mg/kg, som blev indgivet med den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml, og patienter med en legemsvægt på 70 kg eller derover fik 100 mg indgivet med den fyldte injektionssprøjte.

Det sammensatte primære endepunkt bestod af andelen af patienter, som havde opnået et PASI 75-respons, og andelen af patienter, som opnåede en IGA-score på 0 ("cleared") eller 1 ("minimal") ved uge 16. De sekundære endepunkter omfattede, men var ikke begrænset til, andelen af patienter, som havde opnået et PASI 90-respons, en IGA-score på 0 ("cleared") eller et PASI 100-respons ved uge 16.

Blandt de 92 patienter i den kontrollerede del af studiet var de demografiske karakteristika ved *baseline* generelt sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne. Samlet set var over 55 % drenge/mænd, 85 % var hvide, den gennemsnitlige legemsvægt var cirka 57,3 kg, gennemsnitsalderen var 12,9 år, og 33 % af patienterne var under 12 år.

Sygdomskarakteristikaene ved *baseline* var generelt sammenlignelige på tværs af behandlingsgrupperne med en median BSA på 20 % ved *baseline*, en median PASI-score på cirka 17 ved *baseline* og en svær IGA-score ved *baseline* hos 20 % (placebo) og 24 % (guselkumab) af patienterne samt en anamnese med psoriasisartrit hos 3,3 % af patienterne.

Overordnet hudsygdom

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i resultatmålingerne af sygdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uge 16. De vigtigste virkningsresultater for studiets endepunkter er vist i tabel 22 nedenfor.

Tabel 22: Oversigt over endepunkter ved uge 16 i PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	P-værdi
IGA-score "cleared" (0) eller "minimal" (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
IGA-score "cleared" (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
PASI 75-respons, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
PASI 90-respons, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
PASI 100-respons, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Ændring i forhold til baseline i CDLQI, LSMean (95 % CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index*

^a LSMean = mindste kvadraters middelværdi

Efter den 16-ugers placebokontrollerede periode i del 1 i PROTOSTAR fik de guselkumabbehandlede patienter, som havde opnået PASI 90 ved uge 16, seponeret behandlingen. Tab af PASI 90-respons blev noteret så tidligt som 12 uger efter seponering af guselkumabbehandlingen, og mediantiden til tab af PASI 90-respons var cirka 24 uger. Blandt de guselkumabbehandlede patienter, som ikke havde opnået et PASI 90-respons ved uge 16, opnåede 72,2 % af de patienter, som fik fortsat behandling med guselkumab i yderligere 32 uger, et PASI 75-respons ved uge 52, og 61,1 % havde opnået et PASI 90-respons ved uge 52.

Hos de patienter, som blev randomiseret til placebo ved uge 0, og som ikke havde opnået et PASI 90-respons ved uge 16 og skiftede over til guselkumab, opnåede henholdsvis 95,0 % og 65,0 % et PASI 75- og PASI 90-respons ved uge 52.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt 100 mg subkutan injektion hos raske forsøgspersoner nåede guselkumab en gennemsnitlig ($\pm$ SD) maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrogram/ml med ca. 5,5 dage efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af guselkumab efter en enkelt subkutan injektion af 100 mg blev estimeret til cirka 49 % hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med plaque-psoriasis blev *steady-state* serumkoncentration af guselkumab opnået i uge 20 efter subkutan administration af 100 mg guselkumab i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter. Den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serumkoncentration af guselkumab for *steady-state*, var i to fase III-studier med patienter med plaque-psoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrogram/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrogram/ml. Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med psoriasisartrit svarede til den hos patienter med psoriasis. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg guselkumab ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab også ca. 1,2 mikrogram/ml. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg hver 4. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab ca. 3,8 mikrogram/ml.

Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom var sammenlignelig. Efter det anbefalede intravenøse induktionsdosisregime med guselkumab 200 mg ved uge 0, 4 og 8 var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab 68,27 mikrogram/ml ved uge 8 hos patienter med colitis ulcerosa, og 70,5 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom.

Efter det anbefalede subkutane induktionsdosisregime af guselkumab 400 mg i uge 0, 4 og 8 blev den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab ved uge 8 estimeret til at være 28,8 mikrogram/ml hos patienter med colitis ulcerosa og 27,7 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom. Den samlede systemiske eksponering (AUC) efter det anbefalede induktionsdosisregime var sammenlignelig efter subkutan og intravenøs induktion.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,4 mikrogram/ml og 10,7 mikrogram/ml.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med Crohns sygdom var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,2 mikrogram/ml og 10,1 mikrogram/ml.

Fordeling

Det gennemsnitlige fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (V_z) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet ca. 7 til 10 l på tværs af studierne.

Biotransformation

Den nøjagtige metaboliske omsætning af guselkumab er ikke blevet karakteriseret. Som et humant IgG-mAb forventes guselkumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Gennemsnittet for systemisk clearance (Cl) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet 0,288 til 0,479 l/dag på tværs af studierne. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dage hos raske forsøgspersoner og ca. 15 til 18 dage hos patienter med plaque-psoriasis på tværs af studierne og cirka 17 dage hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at samtidig brug af NSAID'er, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD'er som f.eks. MTX ikke påvirkede guselkumabs clearance.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering for guselkumab (C_{max} og AUC) steg på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt subkutan injektion ved doser fra 10 mg til 300 mg hos raske forsøgspersoner eller patienter med plaque-psoriasis. Serumkoncentrationen af guselkumab var tilnærmelsesvist dosisproportional efter intravenøs administration hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Pædiatrisk population

Der blev opnået *steady state*-dalkoncentrationer af guselkumab i serum ved uge 20 hos pædiatriske patienter i alderen 6 til 17 år med moderat til svær plaque-psoriasis, som fik behandling med subkutan injektion af guselkumab ved brug af den fyldte pen med 45 mg/0,45 ml eller den fyldte injektionssprøjte med 100 mg (se pkt. 4.2). Koncentrationerne lå inden for det interval, der er set hos voksne.

Det anbefalede doseringsregime resulterede i samme forventede guselkumabeksponering i serum hos pædiatriske patienter med plaque-psoriasis som hos voksne på tværs af legemsvægtintervallet.

Ældre patienter

Der er ikke udført specifikke studier hos ældre patienter. Af de 1.384 patienter med plaque-psoriasis, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var 70 patienter 65 år eller ældre, herunder 4 patienter, der var 75 år eller ældre. Af de 746 patienter med psoriasisartrit, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier, var i alt 38 patienter 65 år eller ældre, og ingen patienter var 75 år eller ældre. Af de 859 patienter med

colitis ulcerosa, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase II/III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 52 patienter 65 år eller ældre, og 9 patienter var 75 år eller ældre. Af de 1.009 patienter med Crohns sygdom, der blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkluderet i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 39 patienter 65 år eller ældre, og 5 patienter var 75 år eller ældre.

Farmakokinetiske populationsanalyser af patienter med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom indikerede ingen tilsyneladende ændringer i estimater af Cl/F hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført et specifikt studie for at fastlægge virkningen af nedsat nyre- eller leverfunktion på guselkumabs farmakokinetik. Renal elimination af intakt guselkumab, et IgG-mAb, forventes at være lav og af mindre betydning. På samme måde forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke clearance af guselkumab, da IgG-mAb'er hovedsagelig elimineres via intracellulær katabolisme. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser havde kreatininclearance eller leverfunktion ingen betydningsfuld indvirkning på guselkumabs clearance.

Legemsvægt

Guselkumabs clearance og fordelingsvolumen stiger i takt med legemsvægten, men de observerede kliniske forsøgsdata tyder ikke på, at dosisjustering på baggrund af legemsvægt er nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet samt præ- og postnatal udviklingstoksicitet.

I studier med gentagne doser givet til cynomolgusaber var guselkumab veltolereret via intravenøse og subkutane administrationsveje. En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg til aber medførte eksponeringsværdier (AUC), som var mindst 23 gange højere end den maksimale kliniske eksponering efter en intravenøs dosis på 200 mg. Endvidere var der ingen farmakologiske bivirkninger relateret til immuntoksicitet eller kardiovaskulær sikkerhed under udførelsen af toksicitetsstudiet med gentagne doser eller i et målrettet farmakologisk studie af kardiovaskulær sikkerhed hos cynomolgusaber.

Der blev ikke observeret nogen præ-neoplastiske ændringer i histopatologiske vurderinger af dyr, som blev behandlet i op til 24 uger, eller efter en restitutionsperiode på 12 uger, hvorunder det aktive stof kunne påvises i serum.

Der er ikke udført mutagenicitets- eller karcinogenicitetsstudier med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i modermælk fra cynomolgusaber målt på dag 28 efter fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Histidin

Histidin-monohydrochlorid-monohydrat

Polysorbat 80 (E433)

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas med en prop af brombutylgummi, samlet i en fyldt pen med automatisk kanylebeskyttelse.

Tremfya leveres i en pakning, som indeholder en fyldt pen, og i en multipakning, som indeholder 2 (2 pakninger med 1) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

1 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas med en prop af brombutylgummi, samlet i en fyldt pen med automatisk kanylebeskyttelse.

Tremfya leveres i en pakning, som indeholder en fyldt pen, og i en multipakning, som indeholder 2 (2 pakninger med 1) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når den fyldte OnePress pen eller PushPen pen er taget ud af køleskabet, skal den forblive i den ydre karton, mens den får lov at nå stuetemperatur. Dette opnås ved at vente i 30 minutter før injektion af Tremfya. De fyldte penne må ikke omrystes.

Før brug anbefales en visuel inspektion af de fyldte penne. Opløsningen skal være klar, farveløs til let gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler. Tremfya må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar eller misfarvet, eller hvis den indeholder store partikler.

Hver pakning har en "Brugsanvisning", som i detaljer beskriver klargøring og administration af de fyldte penne.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/17/1234/002 1 fyldt pen

EU/1/17/1234/003 2 fyldte penne

Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/17/1234/010 1 fyldt pen

EU/1/17/1234/011 2 fyldte penne

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. november 2017

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml opløsning.

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml opløsning.

Guselkumab er et fuldt humant immunoglobulin G1-lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistof (mAb), som fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 1 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt injektionssprøjte/fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)
Injektionsvæske, opløsning (injektion) i fyldt pen (PushPen)

Opløsningen er klar og farveløs til lys gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler og har en pH-målværdi på 5,8 og en omtrentlig osmolaritet på 367,5 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Colitis ulcerosa

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

Crohns sygdom

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af lidelser, for hvilke det er indiceret.

Dosering

Colitis ulcerosa

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg indgivet via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
- eller
- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig gavnlig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 100 mg.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Crohns sygdom

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, uge 4, og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
- eller
- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning med hensyn til dosen på 100 mg.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Glemte dosis

Hvis en dosis bliver glemt, skal dosen administreres så hurtigt som muligt. Derefter skal doseringen genoptages i henhold til den regelmæssige tidsplan.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Der foreligger begrænsede data om patienter i alderen ≥ 65 år og meget begrænsede data om patienter i alderen ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Tremfya er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Disse tilstande forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af monoklonale antistoffer, og dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig. Yderligere oplysninger om eliminering af guselkumab findes i pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Tremfyas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med colitis ulcerosa og Crohns sygdom er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun subkutan anvendelse. Injektionssteder omfatter abdomen, lår og bagsiden af overarmen. Tremfya må ikke injiceres i områder, hvor huden er øm, forslået, rød, hård, tyk eller skællende.

Efter passende træning i subkutan injektionsteknik, kan patienterne selv injicere Tremfya, hvis en læge beslutter, at det er hensigtsmæssigt. Lægen skal dog sikre sig, at der sker den nødvendige medicinske opfølgning. Patienterne skal have besked på at injicere den fulde mængde af opløsningen i henhold til den "Brugsanvisning", som medfølger i kartonen.

For instruktioner om klargøring af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk betydningsfulde aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Guselkumab kan øge risikoen for infektion. Der må ikke påbegyndes behandling hos patienter med en klinisk betydningsfuld aktiv infektion, før infektionen har fortaget sig eller er passende behandlet.

Patienter i behandling med guselkumab skal have besked på at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på klinisk betydningsfuld kronisk eller akut infektion. Hvis patienten udvikler en klinisk betydningsfuld eller alvorlig infektion, eller ikke responderer på standardbehandling, skal patienten overvåges nøje, og behandlingen skal seponeres, indtil infektionen har fortaget sig.

Undersøgelse for tuberkulose inden behandling

Inden behandlingen påbegyndes, skal patienten undersøges for tuberkuloseinfektion. Patienter, der får guselkumab, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen. Antituberkuløs behandling skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Nogle alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekom adskillige dage efter behandling med guselkumab, herunder tilfælde af urticaria og dyspnø. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af guselkumab seponeres med det samme og passende behandling iværksættes.

Forhøjede levertransaminaser

I kliniske studier af psoriasisartrit blev der observeret en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos patienter, der fik behandling med guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med patienter, der fik behandling med guselkumab hver 8. uge eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved ordination af guselkumab hver 4. uge til patienter med psoriasisartrit anbefales det at vurdere leverenzymmer ved baseline og derefter i henhold til rutinemæssig patientbehandling. Hvis der observeres stigninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT], og der er formodning om lægemiddelinduceret leverskade, skal behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil denne diagnose er udelukket.

Vaccinationer

Inden behandlingen påbegyndes, skal det overvejes at sikre, at patienten har fået alle relevante vaccinationer i henhold til aktuelle retningslinjer for vaccination. Levende vacciner bør ikke anvendes til patienter, som samtidigt behandles med guselkumab. Der foreligger ingen data om respons på levende eller inaktive vacciner.

Inden vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandlingen afbrydes i mindst 12 uger efter den sidste dosis og behandlingen kan genoptages mindst 2 uger efter vaccinationen. Den ordinerende læge skal læse produktresuméet for den specifikke vaccine for at få yderligere oplysninger om og vejledning i samtidig brug af immunsupprimerende midler efter vaccination.

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat 80-indhold

Dette lægemiddel indeholder 1 mg polysorbat 80 (E433) pr. fyldt injektionssprøjte/fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med CYP450-substrater

I et fase I-studie hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis var ændringer i systemisk eksponering ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) for midazolam, S-warfarin, omeprazol, dextromethorphan og koffein efter en enkelt dosis af guselkumab ikke klinisk relevante, hvilket tyder på ringe sandsynlighed for interaktion mellem guselkumab og substrater for forskellige CYP-enzymmer (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2). Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsupprimerende behandling eller lysbehandling

Sikkerheden og virkningen af guselkumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling er ikke blevet vurderet i psoriasisstudier. I psoriasisartritstudier havde samtidig methotrexat (MTX) tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

I studier af colitis ulcerosa og Crohns sygdom havde samtidig brug af immunmodulatorer (f.eks.

azathioprin [AZA], 6-mercaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 12 uger efter behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af guselkumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tremfya undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om guselkumab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i brystmælk i løbet af de første få dage efter fødslen, for kort tid derefter at falde til lave koncentrationer. Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn i løbet af denne periode ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tremfya skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Se pkt. 5.3 for oplysninger om udskillelse af guselkumab i mælk hos dyr (cynomolgusaber).

Fertilitet

Virkningen af guselkumab på human fertilitet er ikke blevet vurderet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tremfya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var luftvejsinfektioner (ca. 8 % af patienterne i studierne af colitis ulcerosa, 11 % af patienterne i studierne af Crohns sygdom, og til 15 % af patienterne i de kliniske studier af psoriasis og psoriasisartrit).

Den overordnede sikkerhedsprofil hos patienter i behandling med Tremfya er ensartet hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 1 viser en liste over bivirkninger fra kliniske studier med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom samt indberettede bivirkninger fra erfaringen efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner
	Ikke almindelig	Herpes simplex-infektioner
	Ikke almindelig	Tinea-infektioner
	Ikke almindelig	Gastroenteritis
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed
	Sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt
	Ikke almindelig	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjede transaminaser
	Ikke almindelig	Nedsat neutrofil

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*Forhøjede transaminaser*

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzym, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktionstest, hypertransaminasæmi) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (8,6 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 4. uge, og 8,3 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 8. uge), i forhold til placebogruppen (4,6 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (som ovenfor) hos 12,9 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, og 11,7 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge.

På baggrund af laboratorievurderinger var de fleste transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre grænse for normal (ULN). Transaminaseforhøjelser fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN var ikke hyppige og forekom oftere i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (tabel 2). Et lignende mønster for hyppighed, fordelt på sværhedsgrad og behandlingsgruppe, blev observeret indtil afslutningen af det 2-årige kliniske fase III-studie med psoriasisartrit.

Tabel 2: Hyppighed af patienter med transaminaseforhøjelser efter baseline i to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit

	Til og med uge 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c
ALAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %

> 3 til ≤ 5 x ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebokontrolleret periode

^b patienter, som var randomiseret til placebo ved *baseline* og overgik til guselkumab, er ikke medtaget

^c antal patienter med mindst én vurdering efter *baseline* for den specifikke laboratorietest inden for perioden

I de kliniske studier med psoriasis over en periode på 1 år var hyppigheden af transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) for den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, den samme som den, der blev set hos den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge i studierne med psoriasisartrit. Over en periode på 5 år steg forekomsten af transaminaseforhøjelse ikke pr. år med guselkumab-behandling. De fleste transaminaseforhøjelser var ≤ 3 x ULN.

I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede induktionsperiode (uge 0-12) hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzzymer, forhøjede transaminaser og forhøjede leverfunktionstests). i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (1,7 % af patienterne), i forhold til placebogruppen (0,6 % af patienterne). I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzzymer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktion og forhøjede leverfunktionstests) hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 4,1 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 2,4 %.

På baggrund af laboratorievurderinger i puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var hyppigheden af forhøjet ALAT eller forhøjet ASAT lavere end den, der blev observeret i kliniske fase III-studier af psoriasisartrit. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede periode (uge 12) rapporteret forhøjelser i ALAT (< 1 % af patienterne) og ASAT (< 1 % af patienterne) ≥ 3x ULN hos patienter behandlet med guselkumab. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret forhøjelser i ALAT og/eller ASAT ≥ 3x ULN hos 2,7 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 2,6 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 1,9 %. I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

Nedsat neutrofiltal

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofiltal i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (0,9 %), end i placebogruppen (0 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofiltal hos 0,9 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab. I de fleste tilfælde var nedgangen i neutrofiltal i blodet let, forbigående og ikke forbundet med infektion og førte ikke til seponering af behandlingen.

Gastroenteritis

I den placebokontrollerede periode i to kliniske fase III-studier med psoriasis forekom gastroenteritis hyppigere i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (1,1 %), end i placebogruppen (0,7 %). Til og med uge 264 rapporterede 5,8 % af alle de patienter, der blev behandlet med guselkumab, gastroenteritis. Gastroenteritis som bivirkning var ikke af svær grad og medførte ikke seponering af guselkumab til og med uge 264. Hyppigheden af observeret gastroenteritis i kliniske studier med psoriasisartrit i den placebokontrollerede periode var den samme som den, der blev observeret i de kliniske studier med psoriasis.

Reaktioner på injektionsstedet

I perioden til og med uge 48 i to kliniske fase III-studier med psoriasis var 0,7 % af injektionerne af guselkumab og 0,3 % af injektionerne af placebo forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Til og med uge 264 var 0,4 % af injektionerne med guselkumab forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet var generelt af let til moderat sværhedsgrad, ingen var alvorlige og én førte til seponering af guselkumab.

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit var antallet af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet til og med uge 24, lavt og lidt højere i guselkumab-grupperne end i placebogruppen: 5 (1,3 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, 4 (1,1 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge og 1 (0,3 %) patient i den gruppe, der fik placebo. Én patient seponerede guselkumab på grund af en reaktion på injektionsstedet i den placebokontrollerede periode af de kliniske studier med psoriasisartrit. Til og med 1 år var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet, 1,6 % og 2,4 % i henholdsvis den guselkumab-gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og den gruppe, der fik behandling hver 4. uge. Samlet set var forekomsten af injektioner forbundet med reaktioner på injektionsstedet, der blev observeret i den placebokontrollerede periode i de kliniske studier med psoriasisartrit, den samme som den observerede forekomst i de kliniske studier med psoriasis.

I det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 44, 7,9 % (2,5 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge (guselkumab 200 mg blev administreret som to injektioner af 100 mg i det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa), og ingen reaktioner på injektionsstedet i den gruppe, der fik guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

I kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 4,1 % (0,8 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 1,4 % (0,6 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. Overordnet set var reaktionerne på injektionsstedet milde, og ingen af dem var alvorlige.

I et klinisk fase III-studie af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 7 % (1,3 % af injektionerne) i den gruppe, der fik 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 4,3 % (0,7 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

Immunogenicitet

Guselkumabs immunogenicitet blev vurderet med en sensitiv og lægemiddeltolerant immunanalyse.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med psoriasis og psoriasisartrit udviklede 5 % (n = 145) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 52 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 8 % (n = 12) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,4 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I puljede fase III-analyser af patienter med psoriasis udviklede cirka 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 264 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 5 % antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,76 % af alle patienter, som fik behandling med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med colitis ulcerosa, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, udviklede cirka 12 % (n = 58) af de

patienter, der blev behandlet med guselkumab i op til 56 uger, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde cirka 16 % (n = 9) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 2 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 24 af patienter med colitis ulcerosa, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 5 % (n=30) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 7 % (n = 2) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 9 % (n=24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af disse patienter, havde 13 % (n=3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser af guselkumab på op til 1.200 mg så vel som subkutane doser på op til 400 mg ved et enkelt doseringsbesøg er blevet administreret i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet via antigenbindingsstedet. IL-23 er et cytokin, der er involveret i inflammatorisk respons og immunrespons. Ved at blokere IL-23 og forhindre binding til IL-23 receptorerne hæmmer guselkumab IL-23-afhængig cellesignalering og frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner.

Patienter med plaque-psoriasis har forhøjede IL-23-niveauer i huden. Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom er niveauet af IL-23 forhøjet i kolonvæv. I *in vitro*-modeller blev det påvist, at guselkumab hæmmer bioaktiviteten af IL-23 ved at blokere dets interaktion med IL-23-receptorer på celleoverfladen, hvilket forstyrrer IL-23-medieret signal-, aktiverings- og cytokin-kaskader. Guselkumabs kliniske virkning på plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom sker gennem blokade af IL-23-cytokinet.

Myeloidceller, der udtrykker Fc-gammareceptor 1 (CD64), er påvist at være en dominerende kilde til IL-23 i inflammatorisk væv ved psoriasis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Det er påvist *in vitro*, at guselkumab blokerer IL-23 og binder til CD64. Disse resultater viser, at guselkumab er i stand til at neutralisere IL-23 ved den cellulære kilde til inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I et fase I-studie resulterede behandling med guselkumab i reduceret ekspresion af IL-23/Th17-gener og psoriasis-forbundne genekspressionsprofiler, påvist ved analyser af mRNA indhentet fra biopsier af aktive plaques fra patienter med plaque-psoriasis i uge 12 sammenlignet med *baseline*. I det samme fase I studie resulterede behandling med guselkumab i forbedring af histologiske målinger af psoriasis i uge 12, inklusive reduktioner i epidermal tykkelse og T-celledensitet. Desuden blev der observeret reducerede serumkoncentrationer af IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos patienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier med plaque-psoriasis. Disse resultater stemmer overens med den kliniske fordel, der er observeret ved behandling af plaque-psoriasis med guselkumab.

Hos patienter med psoriasisartrit i fase III-studier var serumkoncentrationerne af akutfaseproteinerne C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6 samt Th17-effektorcytokinerne IL-17A, IL-17F og IL-22 forhøjede ved *baseline*. Guselkumab nedsatte koncentrationerne af disse proteiner inden for 4 uger efter behandlingens begyndelse. Guselkumab reducerede yderligere niveauerne af disse proteiner ved uge 24 i forhold til *baseline* og i forhold til placebo.

Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom medførte guselkumabbehandling et fald i inflammatoriske markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin til induktionsuge 12, som blev opretholdt igennem et år med vedligeholdelsesbehandling. Serumproteinniveauet af IL-17A, IL-22 og IFN γ blev allerede reduceret i uge 4 og fortsatte med at falde til induktionsuge 12. Guselkumab reducerede også RNA-niveauerne af IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier af kolonslimhinden ved uge 12.

Klinisk virkning og sikkerhed

Colitis ulcerosa

Guselkumabs virkning og sikkerhed er blevet evalueret i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-multicenterstudier (QUASAR intravenøs induktionsstudiet, QUASAR-vedligeholdelsesstudiet og ASTRO subkutan induktionsstudiet) hos voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som havde utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) og/eller sphingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (S1PRM) kun gældende for ASTRO. Derudover blev guselkumabs virkning og sikkerhed vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase IIb-studie til fastlæggelse af induktionsdoser (QUASAR-induktionsdosisinterval-studie), hvor der blev inkluderet en lignende patientpopulation med colitis ulcerosa som i fase III-induktionsstudiet).

Sygdomsaktivitet blev vurderet ved hjælp af modificeret Mayo-score (mMS), en 3-komponent Mayo-score (0-9) bestående af summen af følgende underscorer (0 til 3 for hver underscore): afføringshyppighed (SFS), rektalblødning (RBS) og fund på centralt gennemgået endoskopi (ES). Moderat til svært aktiv colitis ulcerosa var defineret som en mMS mellem 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (defineret ved markant erytem, fravær af vaskulært mønster, skrøbelighed og/eller erosioner) eller en ES på 3 (defineret ved spontan blødning og ulceration).

Induktionsstudie: QUASAR IS

I induktionsstudiet QUASAR IS blev patienterne randomiseret i forholdet 3:2 til at få enten guselkumab 200 mg eller placebo via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. I alt 701 patienter blev evalueret. Ved baseline var median mMS 7, hvoraf 35,5 % af patienterne havde en baseline-mMS på 5 til 6, og 64,5 % havde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % af patienterne havde en baseline-ES på 3.

Medianalderen var 39 år (interval fra 18 til 79 år); 43,1 % var kvinder; og 72,5 % identificerede sig som hvide, 21,4 % som asiater, og 1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved baseline fik 72,5 % af patienterne aminosalicylater, 20,8 % af patienterne fik immunmodulatorer (MTX, 6-MP eller AZA), og 43,1 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger eller JAK-hæmmere var ikke tilladt.

I alt 49,1 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere. Blandt disse patienter havde henholdsvis 87,5 %, 54,1 % og 18 % oplevet tidligere behandlingssvigt med en TNF-blokker, vedolizumab eller en JAK-hæmmere, og 47,4 % havde oplevet behandlingssvigt med 2 eller flere af disse behandlinger. I alt 48,4 % af patienterne var naive for biologiske behandlinger og JAK-hæmmere, og 2,6 % havde tidligere fået en biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 12. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 3).

Der var en signifikant højere andel af patienter i klinisk remission ved uge 12 i den gruppe, der fik behandling med guselkumab, end i placebogruppen.

Tabel 3: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induktion ^a %	Behandlingsforskel (95 % CI)
Klinisk remission^b			
Samlet population	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remission^f			
Samlet population	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk heling^g			
Samlet population	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Samlet population	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %, 41 %)

Histologisk endoskopisk mukosal helingⁱ			
Samlet population	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatigue-respons^j			
Samlet population	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remission^k			
Samlet population	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som intravenøs induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^c $p < 0,001$, justeret behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden (justeret for stratifikationsfaktorer: status for behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere og samtidig brug af kortikosteroider ved baseline).

^d Yderligere 7 patienter i placebogruppen og 11 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

^e Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) for colitis ulcerosa.

^f En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.

^g En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^h Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 points med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulærvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.

^j Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til baseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.

^k Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet omfattede også 48 patienter med en baseline-mMS på 4, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos patienterne med en baseline-mMS på 4 var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt som klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 12, overensstemmende med den samlede population med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa.

Undscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Der blev set fald i underscorerne for rektalblødning og afføringshyppighed allerede fra uge 2 hos de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og de fortsatte med at falde til uge 12.

Vedligeholdelsesstudie: QUASAR MS

I QUASAR MS blev der foretaget en evaluering af 568 patienter, som havde opnået klinisk respons ved uge 12 efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. I QUASAR MS blev disse patienter randomiseret til at få et subkutant vedligeholdelsesregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uge, guselkumab 200 mg hver 4. uge eller placebo i 44 uger.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 44. Sekundære endepunkter ved uge 44 omfattede, men var ikke begrænset til, symptomatisk remission, endoskopisk heling, kortikosteroidfri klinisk remission, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 4).

Der var en signifikant større andel af patienter i klinisk remission ved uge 44 i begge de grupper, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med i placebogruppen.

Tabel 4: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel (95 % CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission ^c					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remission ^h					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remission ⁱ					
Samlet population ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk heling ^j					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK- hæmmere ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling^k					
Samlet population ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Samlet population ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Vedligeholdelse af klinisk remission ved uge 44 hos patienter, som havde opnået klinisk remission 12 uger efter induktion					
Samlet population ^q	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Samlet population ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatigue-respons^o					
Samlet population ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remission^p					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

^a Guselkumab 100 mg via subkutan injektion hver 8. uge efter induktionsregimet.

^b Guselkumab 200 mg via subkutan injektion hver 4. uge efter induktionsregimet.

^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^d Patienter, som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.

^e $p < 0,001$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.

^f Yderligere 7 patienter i placebogruppen, 6 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 6 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) til colitis ulcerosa.

^h En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.

ⁱ Uden behov for behandling med kortikosteroider i mindst 8 uger forud for uge 44 samt opnåelse af kriterierne for remission ved uge 44.

^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^k En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.

^l Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

^m $p < 0,01$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer

ⁿ En underscore for endoskopi på 0.

^o Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til induktionsbaseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.

^p Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .

^q Forsøgspersoner, som opnåede klinisk remission 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.

^r Yderligere 3 patienter i placebogruppen, 3 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 3 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

I QUASAR IS og QUASAR MS blev der konsekvent påvist virkning og sikkerhed med guselkumab uanset alder, køn, race, legemsvægt og tidligere behandling med biologiske lægemidler eller JAK-hæmmere.

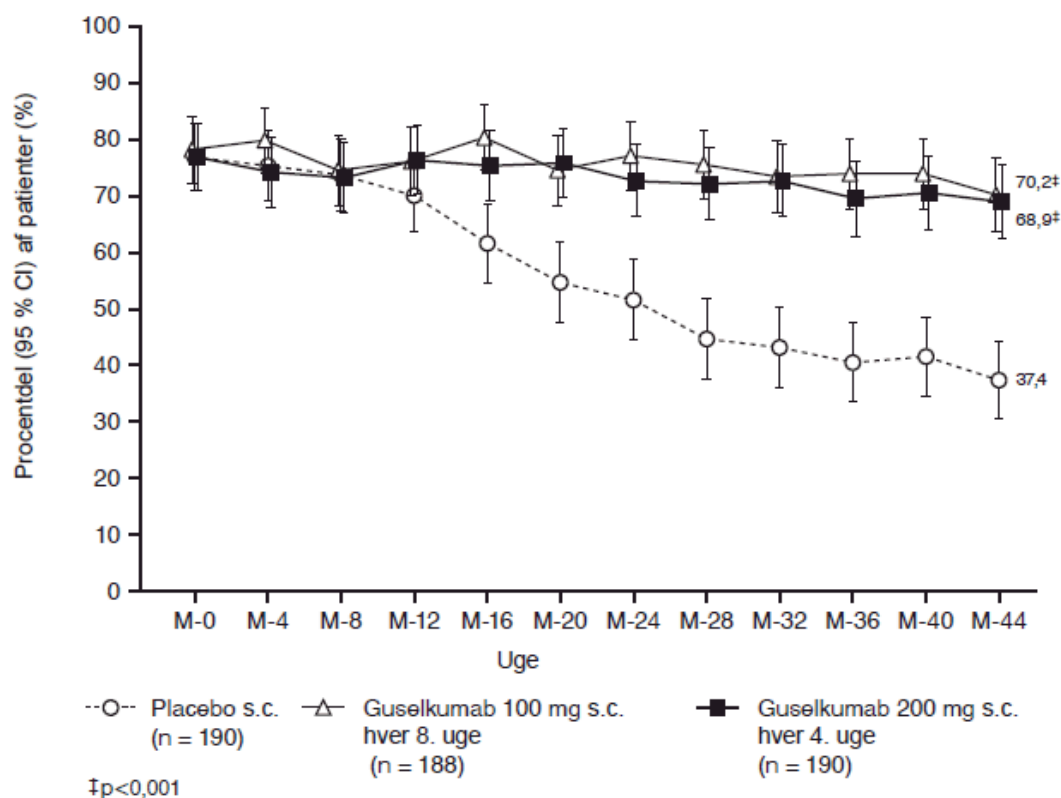
I QUASAR MS opnåede patienter med høj inflammatorisk byrde efter fuldførelse af induktionsdoseringen yderligere fordel af guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uge. Der blev set klinisk meningsfulde numeriske forskelle på > 15 % mellem de to guselkumabdosisgrupper hos patienter med et CRP-niveau > 3 mg/l efter fuldførelse af induktionsdoseringen for følgende endepunkter ved uge 44: klinisk remission (48 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), vedligeholdelse af klinisk remission (88 % 200 mg hver 4. uge vs. 50 % 100 mg hver 8. uge), kortikosteroidfri klinisk remission (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), endoskopisk heling (52 % 200 mg hver 4. uge vs. 35 % 100 mg hver 8. uge) og histologisk-endoskopisk mukosal heling (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 29 % 100 mg hver 8. uge).

QUASAR MS inkluderede 31 patienter med en mMMS på 4 ved induktionsbaseline, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. Hos disse patienter var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt ved klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 44, overensstemmende med den samlede population.

Symptomatisk remission over tid

I QUASAR MS blev der opretholdt symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0, til og med uge 44 i begge de grupper, der fik behandling med guselkumab, hvorimod der blev set en nedgang i placebogruppen (figur 1):

Figur 1: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 44 i QUASAR MS



Patienter med respons på udvidet guselkumabbehandling ved uge 24

Guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 fik guselkumab 200 mg subkutant ved uge 12, 16 og 20. I QUASAR IS opnåede 66/120 (55 %) guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 klinisk respons ved uge 24. Patienter med respons på guselkumab ved uge 24 indgik i QUASAR MS og fik guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge. Ved uge 44 i QUASAR MS var det kliniske respons opretholdt hos 83/123 (67 %) af disse patienter, og 37/123 (30 %) opnåede klinisk remission.

Genvinding af virkning efter tab af respons på guselkumab

Nitten patienter, som fik guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge, og som oplevede et første tab af respons (10 %) mellem uge 8 og 32 i QUASAR MS, fik blindet guselkumabdosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uge, og 11 af disse patienter (58 %) opnåede symptomatisk respons, og 5 patienter (26 %) opnåede symptomatisk remission efter 12 uger.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission var defineret som en histologisk Geboes-score ≤ 2 B.0 (fravær af neutrofiler fra slimhinder [både lamina propria og epitel], ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet). I QUASAR IS blev der opnået histologisk remission ved uge 12 hos 40 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen. I QUASAR MS blev der opnået histologisk remission ved uge 44 hos 59 % og 61 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge og guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge, og hos 27 % af patienterne i placebogruppen.

Normalisering af slimhindens udseende ved endoskopi var defineret som en ES på 0. I QUASAR IS blev der opnået endoskopisk normalisering ved uge 12 hos 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 5 % af patienterne i placebogruppen.

Sammensatte histologiske/endoskopiske endepunkter

Kombineret symptomatisk remission, endoskopisk normalisering, histologisk remission og fækal calprotectin ≤ 250 mg/kg ved uge 44 blev opnået hos en større andel af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge eller 200 mg subkutan hver 4. uge, end hos de patienter, der fik placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helbredsrelateret livskvalitet

Ved uge 12 i QUASAR IS udviste de patienter, der fik guselkumab, større og klinisk meningsfulde forbedringer i forhold til baseline end de patienter, der fik placebo, hvad angik livskvaliteten specifikt i relation til inflammatorisk tarmsygdom (IBD-specifik livskvalitet), vurderet ved IBDQ-totalscore og alle IBDQ-domænescorer (tarmsymptomer, herunder mavesmerter og afføringstrang, systemisk funktion, følelsesmæssig funktion og social funktion). Disse forbedringer blev opretholdt hos guselkumabbehandlede patienter i QUASAR MS til og med uge 44.

Hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa

Til og med uge 12 i QUASAR IS var andelen af patienter med hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa lavere i guselkumabgruppen end i placebogruppen (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio til at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg subkutan vedligeholdelse hver 8. uge, eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg subkutan vedligeholdelse hver 4 uge, eller placebo.

I alt 418 patienter blev evalueret. Patienternes medianalder var 40 år (interval fra 18 til 80 år); 38,8 % var kvinder; og 64,6 % identificerede sig som hvide, 28,9 % som asiater og 3,1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (op til 20 mg/dag prednison eller tilsvarende). Ved *baseline* fik 77,3 % af patienterne aminosalicylater, 20,1 % af patienterne fik immunmodulatorer, og 32,8 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger, JAK-hæmmere eller S1PRM'er var ikke tilladt. I alt 40,2 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM, 58,1 % var naive for biologiske behandlinger, JAK-hæmmere og S1PRM'er, og 1,7 % havde tidligere fået biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt i ASTRO var klinisk remission ved uge 12, som defineret ved mMS. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons samt histologisk-endoskopisk mukosal heling (se tabel 5). Sekundære endepunkter ved uge 24 omfattede klinisk remission og endoskopisk heling (se tabel 6).

Tabel 5: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutan induktion ^a %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^b
Klinisk remission^c			
Samlet population	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatisk remission^d			
Samlet population	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopisk heling^h			
Samlet population	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinisk responsⁱ			
Samlet population	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling^j			
Samlet population	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg som subkutan induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimator. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktions-*baseline* og en underscore for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen og 3 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

ⁱ Fald i forhold til *baseline* i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline* i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed og en Geboes-score $\leq 3,1$ (hvilket indikerer neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv).

Tabel 6: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 24 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion→ 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion→ 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission ^d					
Samlet population	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Endoskopisk heling ^h					
Samlet population	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg s.c. vedligeholdelse hver 8. uge.

^b Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg s.c. vedligeholdelse hver 4. uge.

^c Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimatør. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen, 1 patient i guselkumab 100 mg-gruppen og 2 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

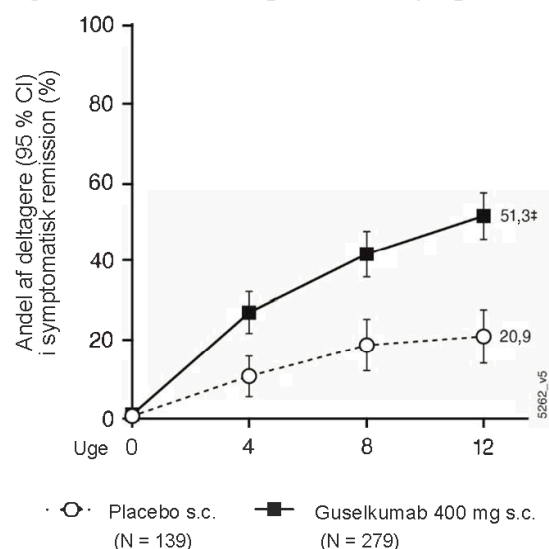
^g Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons eller intolerance over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

Symptomatisk remission over tid

I ASTRO blev symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline* og en underscore for rektalblødning på 0, observeret til og med uge 12 hos en større andel af patienterne i de grupper, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebogruppen (figur 2):

Figur 2: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 12 i ASTRO



Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Fald i underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed blev observeret så tidligt som uge 2 hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission ved uge 12 blev opnået hos 44 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan induktion, sammenlignet med 20 % af de patienter, der fik placebo.

Endoskopisk normalisering ved uge 24 blev opnået hos henholdsvis 21 % og 26 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg subkutan induktion, efterfulgt af guselkumab 100 mg administreret via subkutan injektion ved uge 16 og hver 8. uge derefter, eller guselkumab 200 mg administreret via subkutan injektion ved uge 12 og hver 4. uge derefter, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo.

Mavesmerter og afføringstrang

En større andel af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan injektion, havde ingen mavesmerter (56 % vs. 31 %) og ingen afføringstrang (49 % vs. 24 %) ved uge 12 sammenlignet med dem, der fik placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet

Sygdomsspecifik helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med IBDQ. En større andel af patienterne i den kombinerede 400 mg s.c. guselkumab-gruppe (61 %) opnåede IBDQ -remission ved uge 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sygdom

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre kliniske fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten orale kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-blokker eller vedolizumab): to identisk udformede 48-ugers, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktiv-kontrollerede (ustekinumab) parallelle gruppestudier (GALAXI 2 og GALAXI 3) og et 24-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier havde et *treat-through*-studiedesign: Patienter randomiseret til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) vedligeholdte denne tilskrivning af behandling gennem hele studiets varighed.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studierne GALAXI 2 og GALAXI 3 blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som et *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] score ≥ 220 og ≤ 450 og et *Simple Endoscopic Score for CD* (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum). Yderligere kriterier for GALAXI 2/3 inkluderede en gennemsnitlig daglig afføringshyppighed (*stool frequency* (SF)) > 3 eller en gennemsnitlig daglig *abdominal pain score* (AP) > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studierne blev patienterne randomiseret i en 2:2:2:1 ratio for at modtage guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge; eller guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller omkring 6 mg/kg intravenøs induktion med ustekinumab i uge 0 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge, eller placebo. De patienter, der ikke responderede på placebo, modtog ustekinumab fra uge 12.

I alt 1.021 patienter blev evalueret i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Gennemsnitsalderen var 34 år (varierende fra 18 til 83 år), 57,6 % var mænd, og 74,3 % identificerede sig som hvide, 21,3 % som asiater og 1,5 % som sorte.

I GALAXI 2 havde 52,8 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,6 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller oplevede behandlingssvigt med tidligere vedolizumab-behandling), 41,9 % var biologisk naive, og 5,3 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 37,4 % af patienterne orale kortikosteroider, og 29,9 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

I GALAXI 3 havde 51,9 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med behandling med mindst et biologisk lægemiddel (50,3 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med tidligere vedolizumab-behandling), 41,5 % var biologisk naive, og 6,6 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 36,1 % af patienterne orale kortikosteroider, og 30,2 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er angivet i tabel 7 (uge 12) og 8 (uge 48). Resultaterne af de væsentlige sekundære endepunkter i uge 48 sammenlignet med ustekinumab er angivet i tabel 9 og 10.

Tabel 7: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %
Co-primære effektendepunkter				
Klinisk remission^b i uge 12				
Samlet population	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 12				
Samlet population	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)

Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Væsentlige sekundære effektendepunkter				
PRO-2 remission^f i uge 12				
Samlet population	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatigue-respons^g i uge 12				
Samlet population	29 % (N=76)	45 % ^j (N=289)	18 % (N=72)	43 % ^j (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remission^h i uge 12				
Samlet population	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 – To guselkumab-behandlingsgrupper blev slået sammen for denne kolonne, da patienterne modtog det samme intravenøse induktionsdosisregime før uge 12.

^b Klinisk remission blev defineret som CDAI-score < 150.

^c Yderligere 9 patienter i placebogruppen og 38 patienter i gruppen med 200 mg intravenøs guselkumab var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^d Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.

^e Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .

^f PRO-2- remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.

^g Fatigue-respons er defineret som forbedring af ≥ 7 point i PROMIS *Fatigue Short Form 7a*.

^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD score ≤ 2 .

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabel 8: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b
Kortikosteroidfri klinisk remission^c i uge 48^f						
Samlet population	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)

Endoskopisk respons^d i uge 48^f						
Samlet population	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.

^c Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.

^d Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .

^e $p < 0,001$

^f Deltagere, som opnåede utilstrækkelige responskriterier i uge 12, blev betragtet som non-responderende i uge 48, uanset behandlingsarm.

Tabel 9: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48						
Samlet population	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 48^l						
Samlet population	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Endoskopisk remission^f i uge 48						
Samlet population	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remission^g i uge 48						
Samlet population	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remission^h i uge 48^l						
Samlet population	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remissionⁱ i uge 48						
Samlet population	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remission^j i uge 48						
Samlet population	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
- ^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.
- ^e Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^f Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .
- ^g Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .
- ^h Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.
- ⁱ Vedvarende klinisk remission er defineret som CDAI < 150 for ≥ 80 % af alle besøg mellem uge 12 og uge 48 (mindst 8 ud af 10 besøg), som skal inkludere uge 48.
- ^j PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Respons i uge 48 blev vurderet uanset klinisk respons i uge 12

Tabel 10: Andel af patienter, der opnåede effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i puljede GALAXI 2 og GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48			
Samlet population	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g i uge 48			
Samlet population	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remission^h i uge 48			
Samlet population	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remissionⁱ i uge 48			
Samlet population	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^c	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
- ^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.
- ^e Yderligere 14 patienter i ustekinumab-gruppen, 21 patienter i gruppen med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge, og 17 patienter i gruppen med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.
- ^f Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) for Crohns sygdom.
- ^g Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .
- ⁱ Klinisk remission er defineret som CDAI score < 150 .

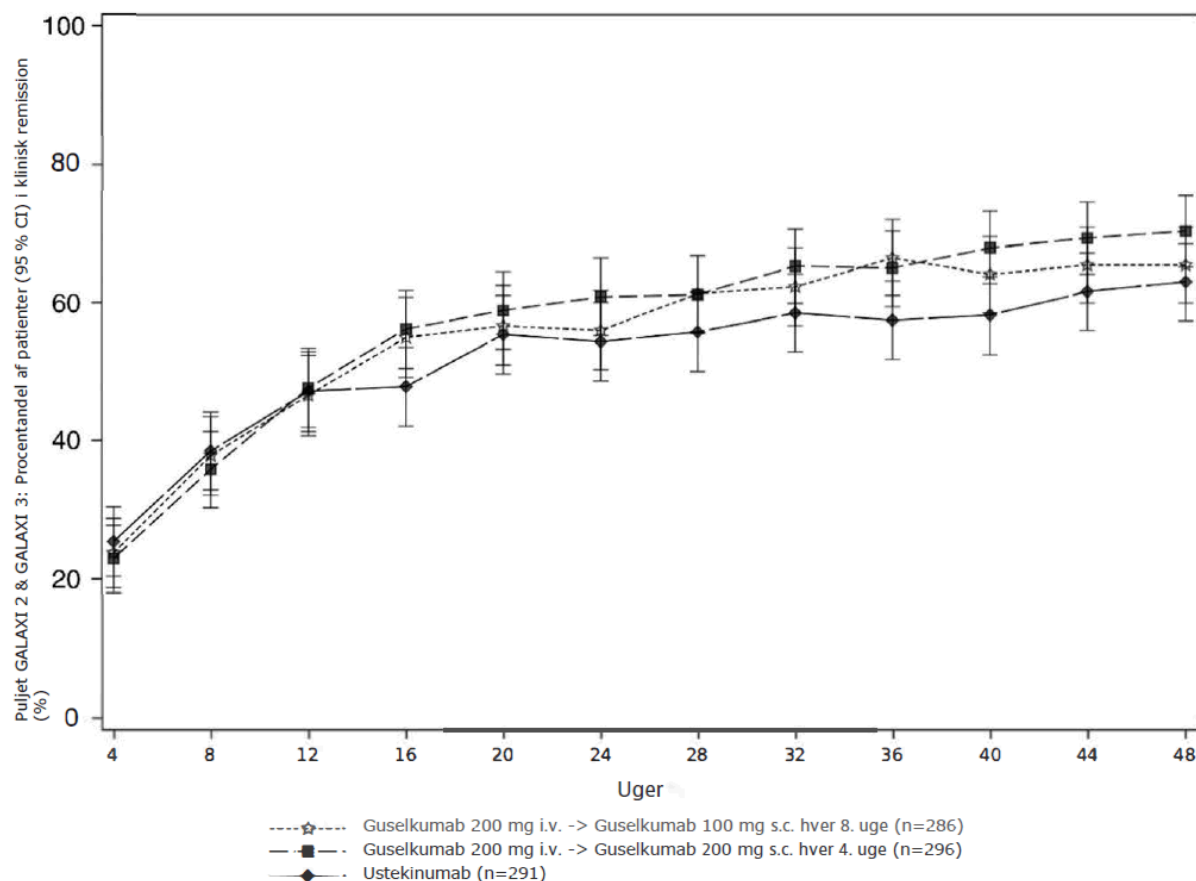
I GALAXI 2 og GALAXI 3 blev guselkumabs virkning og sikkerhed konsekvent demonstreret uafhængigt af alder, køn, race og kropsvægt.

I subpopulationsanalysen i de puljede GALAXI fase III-studier fik patienter med høj inflammatorisk byrde efter afsluttet induktionsdosering yderligere fordele ved 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge sammenlignet med det subkutane vedligeholdelsesdosisregime på 100 mg hver 8. uge. En klinisk betydningsfuld forskel blev observeret mellem de to guselkumab-doseringsgrupper blandt patienter med et CRP-niveau på > 5 mg/l efter færdiggørelse af induktion, for endepunkterne ved klinisk remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 54,1 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 71,0 %), endoskopisk respons i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 36,5 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 50,5 %); og PRO-2-remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 51,8 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 61,7 %).

Klinisk remission over tid

CDAI-scorer blev noteret ved hvert patientbesøg. Andelen af patienter i klinisk remission til og med uge 48 er angivet i figur 3.

Figur 3: Andel af patienter i klinisk remission til og med uge 48 i puljet GALAXI 2 og GALAXI 3



Helbredsrelateret livskvalitet

Større forbedringer i forhold til baseline blev observeret i uge 12 i de grupper, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med placebo, hvad angik inflammatorisk tarmsygdoms (IBD)-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore. Disse forbedringer blev opretholdt til og med uge 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-GRAVITI-studiet blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som en CDAI-score på ≥ 220 og ≤ 450 og et CD (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum) og en gennemsnitlig daglig SF > 4 eller gennemsnitlig daglig AP-score > 2 .

I GRAVITI blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio for at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge, eller placebo. Alle patienterne i placebogruppen, som opfyldte redningskriterierne, modtog induktionsdosen på 400 mg subkutan guselkumab i ugerne 16, 20 og 24 efterfulgt af 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge.

I alt 347 patienter blev evalueret. Gennemsnitsalderen for patienterne var 36 år (varierende fra 18 til 83 år), 58,5 % var mænd, og 66 % identificerede sig som hvide, 21,9 % som asiater og 2,6 % som sorte.

I GRAVITI havde 46,4 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel, 46,4 % var biologisk naive, og 7,2 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 29,7 % af patienterne orale kortikosteroider, og 28,5 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i uge 12 er angivet i tabel 11.

Tabel 11: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injektion ^a
Co-primære effektendepunkter		
Klinisk remission^b i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Væsentlige sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g i uge 12		
Samlet population	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remission^h i uge 12		
Samlet population	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan behandling i uge 0, uge 4 og uge 8

^b Klinisk remission: CDAI-score < 150

^c p < 0,001

^d Yderligere 8 patienter i placebogruppen og 17 patienter i 400 mg subkutan guselkumab gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^e Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.

^f Endoskopisk respons: ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score.

^g Klinisk respons: ≥ 100-point reduktion i forhold til baseline i CDAI-score eller CDAI-score < 150.

^h PRO-2-remission: Gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF i forhold til baseline.

Der var en signifikant højere andel af patienter, der opnåede klinisk remission i uge 24 i den gruppe, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge, sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs 21,4 %, begge p-værdier < 0,001). Klinisk remission i uge 48 blev opnået af 60 % og 66,1 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge, (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons i uge 48 blev opnået af 44,3 % og 51,3 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helbredsrelateret livskvalitet

I GRAVITI blev klinisk betydningsfulde forbedringer observeret i relation til IBD-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore i uge 12 og uge 24 sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med guselkumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt 100 mg subkutan injektion hos raske forsøgspersoner nåede guselkumab en gennemsnitlig ($\pm$ SD) maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrogram/ml med ca. 5,5 dage efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af guselkumab efter en enkelt subkutan injektion af 100 mg blev estimeret til cirka 49 % hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med plaque-psoriasis blev *steady-state* serumkoncentration af guselkumab opnået i uge 20 efter subkutan administration af 100 mg guselkumab i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter. Den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serumkoncentration af guselkumab for *steady-state*, var i to fase III-studier med patienter med plaque-psoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrogram/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrogram/ml. Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med psoriasisartrit svarede til den hos patienter med psoriasis. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg guselkumab ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab også ca. 1,2 mikrogram/ml. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg hver 4. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab ca. 3,8 mikrogram/ml.

Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom var sammenlignelig. Efter det anbefalede intravenøse induktionsdosisregime med guselkumab 200 mg ved uge 0, 4 og 8 var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab 68,27 mikrogram/ml ved uge 8 hos patienter med colitis ulcerosa, og 70,5 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom.

Efter det anbefalede subkutane induktionsdosisregime af guselkumab 400 mg i uge 0, 4 og 8 blev den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab ved uge 8 estimeret til at være 28,8 mikrogram/ml hos patienter med colitis ulcerosa og 27,7 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom. Den samlede systemiske eksponering (AUC) efter det anbefalede induktionsdosisregime var sammenlignelig efter subkutan og intravenøs induktion.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,4 mikrogram/ml og 10,7 mikrogram/ml.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med Crohns sygdom var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,2 mikrogram/ml og 10,1 mikrogram/ml.

Fordeling

Den gennemsnitlige fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (V_z) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet ca. 7 til 10 l på tværs af studierne.

Biotransformation

Den nøjagtige metaboliske omsætning af guselkumab er ikke blevet karakteriseret. Som et humant IgG-mAb forventes guselkumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Gennemsnittet for systemisk clearance (Cl) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet 0,288 til 0,479 l/dag på tværs af studierne. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dage hos raske forsøgspersoner og ca. 15 til 18 dage hos patienter med plaque-psoriasis på tværs af studierne og cirka 17 dage hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at samtidig brug af NSAID'er, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD'er som f.eks. MTX ikke påvirkede guselkumabs clearance.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering for guselkumab (C_{max} og AUC) steg på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt subkutan injektion ved doser fra 10 mg til 300 mg hos raske forsøgspersoner eller patienter med plaque-psoriasis. Serumkoncentrationen af guselkumab var tilnærmelsesvist dosisproportional efter intravenøs administration hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Pædiatrisk population

Guselkumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom er ikke klarlagt.

Ældre patienter

Der er ikke udført specifikke studier hos ældre patienter. Af de 1.384 patienter med plaque-psoriasis, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var 70 patienter 65 år eller ældre, herunder 4 patienter, der var 75 år eller ældre. Af de 746 patienter med psoriasisartrit, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier, var i alt 38 patienter 65 år eller ældre, og ingen patienter var 75 år eller ældre. Af de 859 patienter med colitis ulcerosa, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase II/III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 52 patienter 65 år eller ældre, og 9 patienter var 75 år eller ældre. Af de 1.009 patienter med Crohns sygdom, der blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkluderet i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 39 patienter 65 år eller ældre, og 5 patienter var 75 år eller ældre.

Farmakokinetiske populationsanalyser af patienter med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom indikerede ingen tilsyneladende ændringer i estimer af Cl/F hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført et specifikt studie for at fastlægge virkningen af nedsat nyre- eller leverfunktion på guselkumabs farmakokinetik. Renal elimination af intakt guselkumab, et IgG-mAb, forventes at være lav og af mindre betydning. På samme måde forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke clearance af guselkumab, da IgG-mAb'er hovedsagelig elimineres via intracellulær katabolisme. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser havde kreatininclearance eller leverfunktion ingen betydningsfuld indvirkning på guselkumabs clearance.

Legemsvægt

Guselkumabs clearance og fordelingsvolumen stiger i takt med legemsvægten, men de observerede kliniske forsøgsdata tyder ikke på, at dosisjustering på baggrund af legemsvægt er nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet samt præ- og postnatal udviklingstoksicitet.

I studier med gentagne doser givet til cynomolgusaber var guselkumab veltolereret via intravenøse og subkutane administrationsveje. En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg til aber medførte eksponeringsværdier (AUC), som var mindst 23 gange højere end den maksimale kliniske eksponering efter en intravenøs dosis på 200 mg. Endvidere var der ingen farmakologiske bivirkninger relateret til immuntoksicitet eller kardiovaskulær sikkerhed under udførelsen af toksicitetsstudiet med gentagne doser eller i et målrettet farmakologisk studie af kardiovaskulær sikkerhed hos cynomolgusaber.

Der blev ikke observeret nogen præ-neoplastiske ændringer i histopatologiske vurderinger af dyr, som blev behandlet i op til 24 uger, eller efter en restitutionsperiode på 12 uger, hvorunder det aktive stof kunne påvises i serum.

Der er ikke udført mutagenicitets- eller karcinogenicitetsstudier med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i modermælk fra cynomolgusaber målt på dag 28 efter fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin
Histidin-monohydrochlorid-monohydrat
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas med en prop af brombutylgummi, en fastsiddende kanylen og en kanylehætte, samlet i en automatisk kanylebeskyttelse.

Tremfya leveres i pakninger, som indeholder en fyldt injektionssprøjte, og i multipakninger, som indeholder 2 (2 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2 ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte af glas med en prop af brombutylgummi, samlet i en fyldt pen med automatisk kanylebeskyttelse.

Tremfya leveres i en pakning, som indeholder en fyldt pen, og i en multipakning, som indeholder 2 (2 pakninger med 1) fyldte penne.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Når den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen er taget ud af køleskabet, skal den forblive i den ydre karton, mens den får lov at nå stuetemperatur. Dette opnås ved at vente i 30 minutter før injektion af Tremfya. Den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen må ikke omrystes.

Før brug anbefales en visuel inspektion af den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen. Opløsningen skal være klar, farveløs til let gul og kan indeholde nogle få små hvide eller gennemsigtige partikler. Tremfya må ikke bruges, hvis opløsningen er uklar eller misfarvet, eller hvis den indeholder store partikler.

Hver pakning har en "Brugsanvisning", som i detaljer beskriver klargøring og administration af den fyldte injektionssprøjte eller den fyldte pen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

EU/1/17/1234/006 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/17/1234/007 2 fyldte injektionssprøjter

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

EU/1/17/1234/008 1 fyldt pen
EU/1/17/1234/009 2 fyldte penne

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. november 2017
Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 200 mg guselkumab i 20 ml opløsning (10 mg/ml). Efter fortynding indeholder hver ml 0,8 mg guselkumab.

Guselkumab er et fuldt humant immunoglobulin G1-lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistof (mAb), som fremstilles i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) vha. rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 10 mg polysorbat 80 (E433) pr. hætteglas, svarende til 0,5 mg/ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Opløsningen er klar og farveløs til lys gul og har en pH-målværdi på 5,8 og en omtrentlig osmolaritet på 302,7 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Colitis ulcerosa

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

Crohns sygdom

Tremfya er indiceret til behandling af voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten konventionel behandling eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Dette lægemiddel er beregnet til brug under vejledning og tilsyn af en læge, der har erfaring med diagnosticering og behandling af lidelser, for hvilke det er indiceret.

Guselkumab 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning må kun anvendes til induktionsdosis.

Dosering

Colitis ulcerosa

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg indgivet via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

eller

- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig gavnlig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning og 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Crohns sygdom

Et af de to følgende induktionsdosisregimer anbefales:

- 200 mg administreret ved intravenøs infusion i uge 0, uge 4, og uge 8.

eller

- 400 mg administreret ved subkutan injektion (givet som to på hinanden følgende injektioner på 200 mg hver) i uge 0, uge 4 og uge 8. Se produktresuméet for Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Efter fuldførelse af induktionsdosisregimet er den anbefalede vedligeholdelsesdosis, startende ved uge 16, 100 mg administreret via subkutan injektion hver 8. uge. Hos patienter, der ikke udviser tilstrækkelig virkning af induktionsbehandlingen i henhold til en klinisk vurdering, kan det alternativt overvejes at give en vedligeholdelsesdosis på 200 mg via subkutan injektion, startende ved uge 12 og hver 4. uge derefter (se pkt. 5.1). Se produktresuméet for Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning og 200 mg injektionsvæske, opløsning.

Immunmodulatorer og/eller kortikosteroider kan fortsættes under behandling med guselkumab. Hos patienter, der har responderet på behandlingen med guselkumab, kan kortikosteroider reduceres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør overvejes at seponere behandlingen hos patienter, som ikke har udvist tegn på terapeutisk effekt efter 24 ugers behandling.

Glemte doser

Hvis en dosis bliver glemt, skal dosen administreres så hurtigt som muligt. Derefter skal doseringen genoptages i henhold til den regelmæssige tidsplan.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Der foreligger begrænsede data om patienter i alderen ≥ 65 år og meget begrænsede data om patienter i alderen ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Tremfya er ikke undersøgt hos disse patientpopulationer. Disse tilstande forventes generelt ikke at have nogen signifikant indvirkning på farmakokinetikken af monoklonale antistoffer, og dosisjustering vurderes ikke at være nødvendig. Yderligere oplysninger om eliminering af guselkumab findes i pkt. 5.2.

Pædiatrisk population

Tremfya's sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med colitis ulcerosa og Crohns sygdom er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning er kun til intravenøs anvendelse. Det skal administreres over en periode på minimum én time. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug. For instruktioner om fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Alvorlig overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Klinisk betydningsfulde aktive infektioner (f.eks. aktiv tuberkulose; se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Infektioner

Guselkumab kan øge risikoen for infektion. Der må ikke påbegyndes behandling hos patienter med en klinisk betydningsfuld aktiv infektion, før infektionen har fortaget sig eller er passende behandlet.

Patienter i behandling med guselkumab skal have besked på at søge læge, hvis der opstår tegn eller symptomer på klinisk betydningsfuld kronisk eller akut infektion. Hvis patienten udvikler en klinisk betydningsfuld eller alvorlig infektion, eller ikke responderer på standardbehandling, skal patienten overvåges nøje, og behandlingen skal seponeres, indtil infektionen har fortaget sig.

Undersøgelse for tuberkulose inden behandling

Inden behandlingen påbegyndes, skal patienten undersøges for tuberkuloseinfektion. Patienter, der får guselkumab, skal overvåges nøje for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og efter behandlingen. Antituberkuløs behandling skal overvejes, inden behandlingen påbegyndes hos patienter med latent eller aktiv tuberkulose i anamnesen, hvor et tidligere adækvat behandlingsforløb ikke kan bekræftes.

Overfølsomhed

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret efter markedsføringen (se pkt. 4.8). Nogle alvorlige overfølsomhedsreaktioner forekom adskillige dage efter behandling med guselkumab, herunder tilfælde af urticaria og dyspnø. Hvis der opstår en alvorlig overfølsomhedsreaktion, skal administration af guselkumab seponeres med det samme og passende behandling iværksættes.

Forhøjede levertransaminaser

I kliniske studier af psoriasisartrit blev der observeret en øget forekomst af forhøjede leverenzymmer hos patienter, der fik behandling med guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med patienter, der fik behandling med guselkumab hver 8. uge eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved ordination af guselkumab hver 4. uge til patienter med psoriasisartrit anbefales det at vurdere leverenzymmer ved baseline og derefter i henhold til rutinemæssig patientbehandling. Hvis der observeres stigninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT], og der er formodning om lægemiddelinduceret leverskade, skal behandlingen afbrydes midlertidigt, indtil denne diagnose er udelukket.

Vaccinationer

Inden behandlingen påbegyndes, skal det overvejes at sikre, at patienten har fået alle relevante vaccinationer i henhold til aktuelle retningslinjer for vaccination. Levende vacciner bør ikke anvendes til patienter, som samtidigt behandles med guselkumab. Der foreligger ingen data om respons på levende eller inaktive vacciner.

Inden vaccination med levende vira eller levende bakterier skal behandlingen afbrydes i mindst 12 uger efter den sidste dosis og behandlingen kan genoptages mindst 2 uger efter vaccinationen. Den ordinerende læge skal læse produktresuméet for den specifikke vaccine for at få yderligere oplysninger om og vejledning i samtidig brug af immunsupprimerende midler efter vaccination.

Hjælpemidler, som behandleren skal være opmærksom på

Polysorbat 80-indhold

Dette lægemiddel indeholder 10 mg polysorbat 80 (E433) pr. hætteglas, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktioner med CYP450-substrater

I et fase I-studie hos patienter med moderat til svær plaque-psoriasis var ændringer i systemisk eksponering (C_{max} og AUC_{inf}) for midazolam, S-warfarin, omeprazol, dextromethorphan og koffein efter en enkelt dosis af guselkumab ikke klinisk relevante, hvilket tyder på ringe sandsynlighed for interaktion mellem guselkumab og substrater for forskellige CYP-enzymmer (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2). Dosisjustering er ikke nødvendig ved samtidig administration af guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsupprimerende behandling eller lysbehandling

Sikkerheden og virkningen af guselkumab i kombination med immunsuppressiva, herunder biologiske lægemidler, eller lysbehandling er ikke blevet vurderet i psoriasisstudier. I psoriasisartritstudier havde samtidig methotrexat (MTX) tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

I studier af colitis ulcerosa og Crohns sygdom havde samtidig brug af immunmodulatorer (f.eks. azathioprin [AZA], 6-mercaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider tilsyneladende ingen indvirkning på guselkumabs sikkerhed eller virkning.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 12 uger efter behandlingen.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af guselkumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditeten, den embryonale/føtale udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Tremfya undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om guselkumab udskilles i human mælk. Det vides, at humane IgG'er udskilles i brystmælk i løbet af de første få dage efter fødslen, for kort tid derefter at falde til lave koncentrationer. Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn i løbet af denne periode ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Tremfya skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen. Se pkt. 5.3 for oplysninger om udskillelse af guselkumab i mælk hos dyr (cynomolgusaber).

Fertilitet

Virkningen af guselkumab på human fertilitet er ikke blevet vurderet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Tremfya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var luftvejsinfektioner (ca. 8 % af patienterne i studierne af colitis ulcerosa, 11 % af patienterne i studierne af Crohns sygdom, og 15 % af patienterne i de kliniske studier af psoriasis og psoriasisartrit).

Den overordnede sikkerhedsprofil hos patienter i behandling med Tremfya er ensartet hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Bivirkninger opstillet i tabelform

Tabel 1 viser en liste over bivirkninger fra kliniske studier med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom samt indberettede bivirkninger fra erfaringen efter markedsføringen. Bivirkningerne er klassificeret efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed med følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne angivet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1: Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Luftvejsinfektioner
	Ikke almindelig	Herpes simplex-infektioner
	Ikke almindelig	Tinea-infektioner
	Ikke almindelig	Gastroenteritis
Immunsystemet	Sjælden	Overfølsomhed
	Sjælden	Anafylaksi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt

	Ikke almindelig	Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Reaktioner på injektionsstedet
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjede transaminaser
	Ikke almindelig	Nedsat neutrofilital

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Forhøjede transaminaser

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzymmer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktionstest, hypertransaminasæmi) i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (8,6 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 4. uge, og 8,3 % i den gruppe, der fik 100 mg subkutan hver 8. uge), i forhold til placebogruppen (4,6 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (som ovenfor) hos 12,9 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 4. uge, og 11,7 % af patienterne i den gruppe, der fik behandling hver 8. uge.

På baggrund af laboratorievurderinger var de fleste transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre grænse for normal (ULN). Transaminaseforhøjelser fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN var ikke hyppige og forekom oftere i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge, sammenlignet med den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge (tabel 2). Et lignende mønster for hyppighed, fordelt på sværhedsgrad og behandlingsgruppe, blev observeret indtil afslutningen af det 2-årige kliniske fase III-studie med psoriasisartrit.

Tabel 2: Hyppighed af patienter med transaminaseforhøjelser efter *baseline* i to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit

	Til og med uge 24 ^a			Til og med 1 år ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c	guselkumab 100 mg hver 8. uge N = 373 ^c	guselkumab 100 mg hver 4. uge N = 371 ^c
ALAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x ULN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
ASAT					
> 1 til $\leq 3 \times$ ULN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 til $\leq 5 \times$ ULN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x ULN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebokontrolleret periode.

^b patienter, som var randomiseret til placebo ved *baseline* og overgik til guselkumab, er ikke medtaget.

^c antal patienter med mindst én vurdering efter *baseline* for den specifikke laboratorietest inden for perioden.

I de kliniske studier med psoriasis over en periode på 1 år var hyppigheden af transaminaseforhøjelser (ALAT og ASAT) for den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, den samme som den, der blev set hos den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge i studierne med psoriasisartrit. Over en periode på 5 år steg forekomsten af transaminaseforhøjelse ikke pr. år med guselkumab-behandling. De fleste transaminaseforhøjelser var $\leq 3 \times$ ULN.

I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede induktionsperiode (uge 0-12) hyppigere rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzzymer, forhøjede transaminaser og forhøjede leverfunktionstests). i de grupper, der blev behandlet med guselkumab (1,7 % af patienterne), i forhold til placebogruppen (0,6 % af patienterne). I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret bivirkninger i form af forhøjede transaminaser (herunder forhøjet ALAT, forhøjet ASAT, forhøjede leverenzzymer, forhøjede transaminaser, unormal leverfunktion og forhøjede leverfunktionstests) hos 3,4 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 4,1 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 2,4 %.

På baggrund af laboratorievurderinger i puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var hyppigheden af forhøjet ALAT eller forhøjet ASAT lavere end den, der blev observeret i kliniske fase III-studier af psoriasisartrit. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i den placebokontrollerede periode (uge 12) rapporteret forhøjelser i ALAT (< 1 % af patienterne) og ASAT (< 1 % af patienterne) $\geq 3x$ ULN hos patienter behandlet med guselkumab. I puljede, kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom blev der i indberetningsperioden på ca. et år rapporteret forhøjelser i ALAT og/eller ASAT $\geq 3x$ ULN hos 2,7 % af de patienter, der blev behandlet med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge og 2,6 % af de patienter, der blev behandlet med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge, i forhold til placebogruppen på 1,9 %. I de fleste tilfælde var transaminaseforhøjelserne forbigående og medførte ikke seponering af behandlingen.

Nedsat neutrofil

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit blev der i den placebokontrollerede periode hyppigere rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofil i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (0,9 %), end i placebogruppen (0 %). Til og med 1 år blev der rapporteret bivirkninger i form af nedsat neutrofil hos 0,9 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab. I de fleste tilfælde var nedgangen i neutrofil i blodet let, forbigående og ikke forbundet med infektion og førte ikke til seponering af behandlingen.

Gastroenteritis

I den placebokontrollerede periode i to kliniske fase III-studier med psoriasis forekom gastroenteritis hyppigere i den gruppe, der blev behandlet med guselkumab (1,1 %), end i placebogruppen (0,7 %). Til og med uge 264 rapporterede 5,8 % af alle de patienter, der blev behandlet med guselkumab, gastroenteritis. Gastroenteritis som bivirkning var ikke af svær grad og medførte ikke seponering af guselkumab til og med uge 264. Hyppigheden af observeret gastroenteritis i kliniske studier med psoriasisartrit i den placebokontrollerede periode var den samme som den, der blev observeret i de kliniske studier med psoriasis.

Reaktioner på injektionsstedet

I perioden til og med uge 48 i to kliniske fase III-studier med psoriasis var 0,7 % af injektionerne af guselkumab og 0,3 % af injektionerne af placebo forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Til og med uge 264 var 0,4 % af injektionerne med guselkumab forbundet med reaktioner på injektionsstedet. Reaktioner på injektionsstedet var generelt af let til moderat sværhedsgrad, ingen var alvorlige og én førte til seponering af guselkumab.

I to kliniske fase III-studier med psoriasisartrit var antallet af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet til og med uge 24, lavt og lidt højere i guselkumab-grupperne end i placebogruppen: 5 (1,3 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 8. uge, 4 (1,1 %) patienter i den gruppe, der fik guselkumab hver 4. uge og 1 (0,3 %) patient i den gruppe, der fik placebo. Én patient seponerede guselkumab på grund af en reaktion på injektionsstedet i den placebokontrollerede periode af de kliniske studier med psoriasisartrit. Til og med 1 år var andelen af patienter, som

rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet, 1,6 % og 2,4 % i henholdsvis den guselkumab-gruppe, der fik behandling hver 8. uge, og den gruppe, der fik behandling hver 4. uge. Samlet set var forekomsten af injektioner forbundet med reaktioner på injektionsstedet, der blev observeret i den placebokontrollerede periode i de kliniske studier med psoriasisartrit, den samme som den observerede forekomst i de kliniske studier med psoriasis.

I det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 44, 7,9 % (2,5 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge (guselkumab 200 mg blev administreret som to injektioner af 100 mg i det kliniske fase III-vedligeholdelsesstudie af colitis ulcerosa), og ingen reaktioner på injektionsstedet i den gruppe, der fik guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

I kliniske fase II- og fase III-studier af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 4,1 % (0,8 % af injektionerne) i den gruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 1,4 % (0,6 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 200 mg intravenøs induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. Overordnet set var reaktionerne på injektionsstedet milde, og ingen af dem var alvorlige.

I et klinisk fase III-studie af Crohns sygdom var andelen af patienter, som rapporterede 1 eller flere reaktioner på injektionsstedet over for guselkumab til og med uge 48, 7 % (1,3 % af injektionerne) i den gruppe, der fik 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 200 mg subkutan behandling hver 4. uge, og 4,3 % (0,7 % af injektionerne) af den patientgruppe, der fik guselkumab 400 mg subkutan induktion efterfulgt af 100 mg subkutan behandling hver 8. uge. De fleste reaktioner på injektionsstedet var milde, og ingen af dem var alvorlige.

Immunogenicitet

Guselkumabs immunogenicitet blev vurderet med en sensitiv og lægemiddeltolerant immunanalyse.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med psoriasis og psoriasisartrit udviklede 5 % (n = 145) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 52 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 8 % (n = 12) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,4 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I puljede fase III-analyser af patienter med psoriasis udviklede cirka 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet i løbet af op til 264 ugers behandling. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 5 % antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 0,76 % af alle patienter, som fik behandling med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser af patienter med colitis ulcerosa udviklede, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, cirka 12 % (n = 58) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab i op til 56 uger, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde cirka 16 % (n = 9) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende, hvilket svarer til 2 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 24 af patienter med colitis ulcerosa, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelse, udviklede ca. 9 % (n = 24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde 13 % (n = 3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af alle patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

I puljede fase II- og fase III-analyser op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med intravenøs induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 5 % (n=30) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af de

patienter, som udviklede antistoffer mod lægemidlet, havde ca. 7 % (n = 2) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 0,3 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse op til uge 48 af patienter med Crohns sygdom, som blev behandlet med subkutan induktion efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesdosisregime, udviklede ca. 9 % (n=24) af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, antistoffer mod lægemidlet. Af disse patienter, havde 13 % (n=3) antistoffer, som blev klassificeret som neutraliserende antistoffer, hvilket svarer til 1 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab. Antistoffer mod lægemidlet var ikke forbundet med ringere virkning eller udvikling af reaktioner på injektionsstedet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser af guselkumab på op til 1.200 mg så vel som subkutane doser på op til 400 mg ved et enkelt doseringsbesøg er blevet administreret i kliniske studier uden dosisbegrænsende toksicitet. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes øjeblikkeligt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsuppressiva, interleukinhæmmere, ATC-kode: L04AC16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant monoklonalt IgG1 λ -antistof (mAb), som binder selektivt til proteinet IL-23 (interleukin 23) med høj specificitet og affinitet via antigenbindingsstedet. IL-23 er et cytokin, der er involveret i inflammatorisk respons og immunrespons. Ved at blokere IL-23 og forhindre binding til IL-23 receptorerne hæmmer guselkumab IL-23-afhængig celledatering og frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner.

Patienter med plaque-psoriasis har forhøjede IL-23-niveauer i huden. Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom er niveauet af IL-23 forhøjet i kolonvæv. I *in vitro*-modeller blev det påvist, at guselkumab hæmmer bioaktiviteten af IL-23 ved at blokere dets interaktion med IL-23-receptorer på celleoverfladen, hvilket forstyrrer IL-23-medieret signal-, aktiverings- og cytokin-kaskader. Guselkumabs kliniske virkning på plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom sker gennem blokade af IL-23-cytokinet.

Myeloidceller, der udtrykker Fc-gammareceptor 1 (CD64), er påvist at være en dominerende kilde til IL-23 i inflammatorisk væv ved psoriasis, colitis ulcerosa og Crohns sygdom. Det er påvist *in vitro*, at guselkumab blokerer IL-23 og binder til CD64. Disse resultater viser, at guselkumab er i stand til at neutralisere IL-23 ved den cellulære kilde til inflammation.

Farmakodynamisk virkning

I et fase I-studie resulterede behandling med guselkumab i reduceret ekspresion af IL-23/Th17-gener og psoriasis-forbundne genekspressionsprofiler, påvist ved analyser af mRNA indhentet fra biopsier af aktive plaques fra patienter med plaque-psoriasis i uge 12 sammenlignet med *baseline*. I det samme fase I studie resulterede behandling med guselkumab i forbedring af histologiske målinger af psoriasis i uge 12, inklusive reduktioner i epidermal tykkelse og T-celledensitet. Desuden blev der observeret reducerede serumkoncentrationer af IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos

patienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier med plaque-psoriasis. Disse resultater stemmer overens med den kliniske fordel, der er observeret ved behandling af plaque-psoriasis med guselkumab.

Hos patienter med psoriasisartrit i fase III-studier var serumkoncentrationerne af akutfaseproteinerne C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6 samt Th17-effektorcytokinerne IL-17A, IL-17F og IL22 forhøjede ved *baseline*. Guselkumab nedsatte koncentrationerne af disse proteiner inden for 4 uger efter behandlingens begyndelse. Guselkumab reducerede yderligere niveauerne af disse proteiner ved uge 24 i forhold til *baseline* og i forhold til placebo.

Hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom medførte guselkumabbehandling et fald i inflammatoriske markører, herunder C-reaktivt protein (CRP) og fækal calprotectin, til induktionsuge 12, som blev opretholdt igennem et år med vedligeholdelsesbehandling. Serumproteinniveauet af IL-17A, IL-22 og IFN γ blev allerede reduceret i uge 4 og fortsatte med at falde til induktionsuge 12. Guselkumab reducerede også RNA-niveauerne af IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier af kolonslimhinden ved uge 12.

Klinisk virkning og sikkerhed

Colitis ulcerosa

Guselkumabs virkning og sikkerhed er blevet evalueret i tre randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-multicenterstudier (QUASAR intravenøs induktionsstudiet, QUASAR-vedligeholdelsesstudiet og ASTRO subkutan induktionsstudiet) hos voksne patienter med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa, som havde utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) og/eller sphingosin-1-fosfatreceptormodulatorer (S1PRM) kun gældende for ASTRO. Derudover blev guselkumabs virkning og sikkerhed vurderet i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase IIb-studie til fastlæggelse af induktionsdoser (QUASAR-induktionsdosisinterval-studie), hvor der blev inkluderet en lignende patientpopulation med colitis ulcerosa som i fase III-induktionsstudiet).

Sygdomsaktivitet blev vurderet ved hjælp af modificeret Mayo-score (mMS), en 3-komponent Mayo-score (0-9) bestående af summen af følgende underscorer (0 til 3 for hver underscore): afføringshyppighed (SFS), rektalblødning (RBS) og fund på centralt gennemgået endoskopi (ES). Moderat til svært aktiv colitis ulcerosa var defineret som en mMS mellem 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (defineret ved markant erytem, fravær af vaskulært mønster, skrøbelighed og/eller erosioner) eller en ES på 3 (defineret ved spontan blødning og ulceration).

Induktionsstudie: QUASAR IS

I induktionsstudiet QUASAR IS blev patienterne randomiseret i forholdet 3:2 til at få enten guselkumab 200 mg eller placebo via intravenøs infusion ved uge 0, uge 4 og uge 8. I alt blev 701 patienter blev evalueret. Ved baseline var median mMS 7, hvoraf 35,5 % af patienterne havde en baseline-mMS på 5 til 6, og 64,5 % havde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % af patienterne havde en baseline-ES på 3. Medianalderen var 39 år (interval fra 18 til 79 år); 43,1 % var kvinder; og 72,5 % identificerede sig som hvide, 21,4 % som asiater, og 1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved baseline fik 72,5 % af patienterne aminosalicylater, 20,8 % af patienterne fik immunmodulatorer (MTX, 6-MP eller AZA), og 43,1 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger eller JAK-hæmmere var ikke tilladte.

I alt 49,1 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere. Blandt disse patienter havde henholdsvis 87,5 %, 54,1 % og 18 % oplevet tidligere behandlingssvigt med en TNF-blokker, vedolizumab eller en JAK-hæmmere, og 47,4 % havde oplevet behandlingssvigt med 2 eller flere af disse behandlinger. I alt 48,4 % af patienterne var naive for biologiske behandlinger og JAK-hæmmere, og 2,6 % havde tidligere fået en biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 12. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk heling, klinisk respons, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 3).

Der var en signifikant højere andel af patienter i klinisk remission ved uge 12 i den gruppe, der fik behandling med guselkumab, end i placebogruppen.

Tabel 3: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induktion ^a %	Behandlingsforskel (95 % CI)
Klinisk remission^b			
Samlet population	8 % (N = 280)	23 % (N = 421)	15 % (10 %, 20 %)°
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	12 % (N = 137)	32 % (N = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remission^f			
Samlet population	21 % (N = 280)	50 % (N = 421)	29 % (23 %, 36 %)°
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	26 % (N = 137)	60 % (N = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	14 % (N = 136)	38 % (N = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk heling^g			
Samlet population	11 % (N = 280)	27 % (N = 421)	16 % (10 %, 21 %)°
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	17 % (N = 137)	38 % (N = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	5 % (N = 136)	15 % (N = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Samlet population	28 % (N = 280)	62 % (N = 421)	34 % (27 %, 41 %)°
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	35 % (N = 137)	71 % (N = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	20 % (N = 136)	51 % (N = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk mukosal helingⁱ			
Samlet population	8 % (N = 280)	24 % (N = 421)	16 % (11 %, 21 %)°
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	11 % (N = 137)	33 % (N = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	4 % (N = 136)	13 % (N = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatigue-respons^j			
Samlet population	21 % (N = 280)	41 % (N = 421)	20 % (13 %, 26 %)°
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	29 % (N = 137)	42 % (N = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	13 % (N = 136)	38 % (N = 208)	25 % (17 %, 34 %)

IBDQ-remission^k			
Samlet population	30 % (N = 280)	51 % (N = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^d	34 % (N = 137)	62 % (N = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^e	24 % (N = 136)	39 % (N = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som intravenøs induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^c $p < 0,001$, justeret behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden (justeret for stratifikationsfaktorer: status for behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere og samtidig brug af kortikosteroider ved baseline).

^d Yderligere 7 patienter i placebogruppen og 11 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

^e Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) for colitis ulcerosa.

^f En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.

^g En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^h Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 points med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.

^j Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til baseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.

^k Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet omfattede også 48 patienter med en baseline-mMS på 4, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos patienterne med en baseline-mMS på 4 var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt som klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 12, overensstemmende med den samlede population med moderat til svært aktiv colitis ulcerosa.

Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Der blev set fald i underscorerne for rektalblødning og afføringshyppighed allerede fra uge 2 hos de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og de fortsatte med at falde til uge 12.

Vedligeholdelsesstudie: QUASAR MS

I QUASAR MS blev der foretaget en evaluering af 568 patienter, som havde opnået klinisk respons ved uge 12 efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. I QUASAR MS blev disse patienter randomiseret til at få et subkutan vedligeholdelsesregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uge, guselkumab 200 mg hver 4. uge eller placebo i 44 uger.

Det primære endepunkt var klinisk remission, defineret ved mMS ved uge 44. Sekundære endepunkter ved uge 44 omfattede, men var ikke begrænset til, symptomatisk remission, endoskopisk heling, kortikosteroidfri klinisk remission, histologisk endoskopisk mukosal heling, fatigue-respons og IBDQ-remission (tabel 4).

Der var en signifikant større andel af patienter i klinisk remission ved uge 44 i begge de grupper, der blev behandlet med guselkumab, sammenlignet med placebogruppen.

Tabel 4: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel (95 % CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg

Klinisk remission^c					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	45 % (N = 188)	50 % (N = 190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	58 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remission^h					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	70 % (N = 188)	69 % (N = 190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	46 % (N = 108)	74 % (N = 105)	76 % (N = 96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	24 % (N = 75)	65 % (N = 77)	60 % (N = 88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remissionⁱ					
Samlet population ^d	18 % (N = 190)	45 % (N = 188)	49 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	26 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	7 % (N = 75)	40 % (N = 77)	40 % (N = 88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk heling^j					
Samlet population ^d	19 % (N = 190)	49 % (N = 188)	52 % (N = 190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	26 % (N = 108)	53 % (N = 105)	59 % (N = 96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	45 % (N = 77)	42 % (N = 88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling^k					
Samlet population ^d	17 % (N = 190)	44 % (N = 188)	48 % (N = 190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	23 % (N = 108)	50 % (N = 105)	56 % (N = 96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	38 % (N = 77)	39 % (N = 88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)

Klinisk respons^l					
Samlet population ^d	43 % (N = 190)	78 % (N = 188)	75 % (N = 190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	54 % (N = 108)	83 % (N = 105)	81 % (N = 96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	28 % (N = 75)	70 % (N = 77)	67 % (N = 88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Vedligeholdelse af klinisk remission ved uge 44 hos patienter, som havde opnået klinisk remission 12 uger efter induktion					
Samlet population ^q	34 % (N = 59)	61 % (N = 66)	72 % (N = 69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	34 % (N = 41)	65 % (N = 43)	79 % (N = 48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	27 % (N = 15)	60 % (N = 20)	56 % (N = 18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Samlet population ^d	15 % (N = 190)	35 % (N = 188)	34 % (N = 190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	20 % (N = 108)	38 % (N = 105)	42 % (N = 96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	8 % (N = 75)	31 % (N = 77)	24 % (N = 88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatigue-respons^o					
Samlet population ^d	29 % (N = 190)	51 % (N = 188)	43 % (N = 190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	36 % (N = 108)	51 % (N = 105)	53 % (N = 96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	47 % (N = 77)	32 % (N = 88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remission^p					
Samlet population ^d	37 % (N = 190)	64 % (N = 188)	64 % (N = 190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk behandling og JAK-hæmmere ^f	49 % (N = 108)	68 % (N = 105)	74 % (N = 96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling og/eller JAK-hæmmere ^g	19 % (N = 75)	58 % (N = 77)	53 % (N = 88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

-
- ^a Guselkumab 100 mg via subkutan injektion hver 8. uge efter induktionsregimet.
 - ^b Guselkumab 200 mg via subkutan injektion hver 4. uge efter induktionsregimet.
 - ^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til baseline, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
 - ^d Patienter, som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
 - ^e $p < 0,001$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
 - ^f Yderligere 7 patienter i placebogruppen, 6 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 6 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.
 - ^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) og/eller en januskinasehæmmere (JAK-hæmmere) til colitis ulcerosa.
 - ^h En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0.
 - ⁱ Uden behov for behandling med kortikosteroider i mindst 8 uger forud for uge 44 samt opnåelse af kriterierne for remission ved uge 44.
 - ^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.
 - ^k En kombination af histologisk heling [neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet] og endoskopisk heling som defineret ovenfor.
 - ^l Fald i forhold til induktionsbaseline i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald ≥ 1 point i forhold til baseline i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.
 - ^m $p < 0,01$, justeret for behandlingsforskel (95 % CI) baseret på Cochran-Mantel-Haenszel-metoden justeret for randomiseringsstratifikationsfaktorer.
 - ⁿ En underscore for endoskopi på 0.
 - ^o Fatigue blev vurderet ved brug af *PROMIS-Fatigue Short Form 7a*. Fatigue-respons var defineret som en forbedring på ≥ 7 point i forhold til induktionsbaseline, hvilket betragtes at være klinisk meningsfuldt.
 - ^p Totalscore på *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* ≥ 170 .
 - ^q Forsøgspersoner, som opnåede klinisk remission 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i enten QUASAR-induktionsstudiet eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet.
 - ^r Yderligere 3 patienter i placebogruppen, 3 patienter i guselkumab 100 mg-gruppen og 3 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling eller JAK-hæmmere uden behandlingssvigt.

I QUASAR IS og QUASAR MS blev der konsekvent påvist virkning og sikkerhed med guselkumab uanset alder, køn, race, legemsvægt og tidligere behandling med biologiske lægemidler eller JAK-hæmmere.

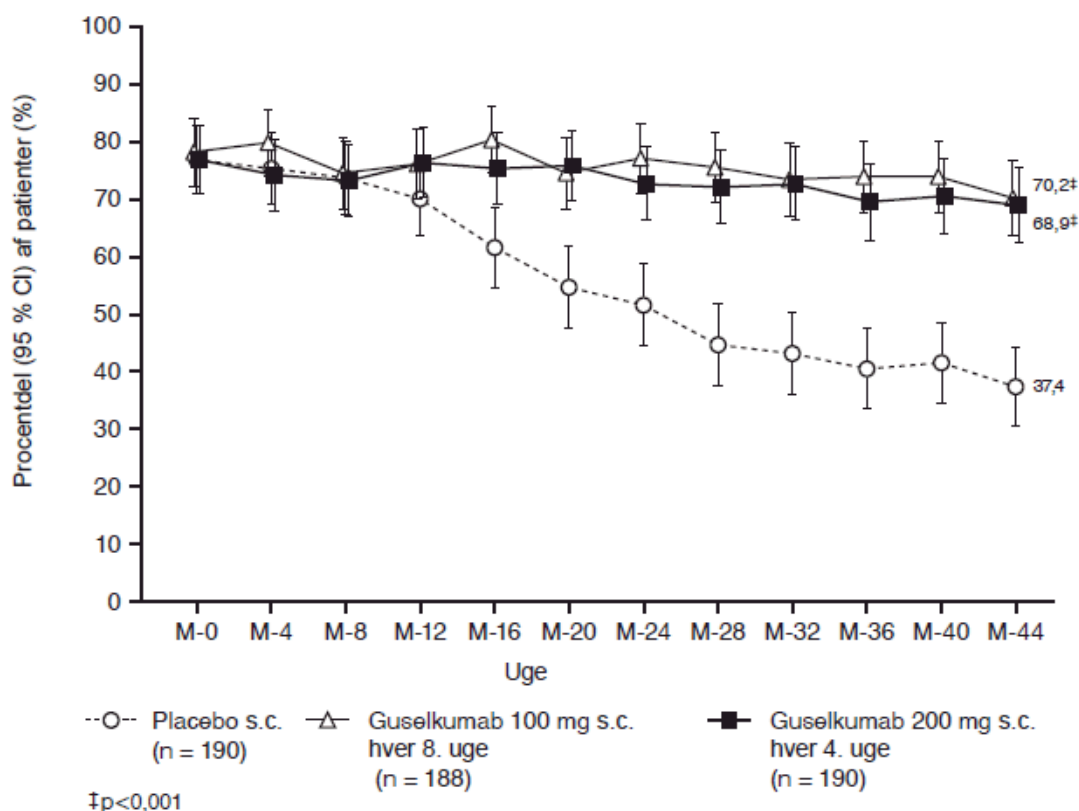
I QUASAR MS opnåede patienter med høj inflammatorisk byrde efter fuldførelse af induktionsdoseringen yderligere fordel af guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uge sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uge. Der blev set klinisk meningsfulde numeriske forskelle på > 15 % mellem de to guselkumabdosisgrupper hos patienter med et CRP-niveau > 3 mg/l efter fuldførelse af induktionsdoseringen for følgende endepunkter ved uge 44: klinisk remission (48 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), vedligeholdelse af klinisk remission (88 % 200 mg hver 4. uge vs. 50 % 100 mg hver 8. uge), kortikosteroidfri klinisk remission (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 30 % 100 mg hver 8. uge), endoskopisk heling (52 % 200 mg hver 4. uge vs. 35 % 100 mg hver 8. uge) og histologisk-endoskopisk mukosal heling (46 % 200 mg hver 4. uge vs. 29 % 100 mg hver 8. uge).

QUASAR MS inkluderede 31 patienter med en mMS på 4 ved induktionsbaseline, herunder en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som opnåede klinisk respons 12 uger efter intravenøs administration af guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR-induktionsdosisinterval-studiet. Hos disse patienter var virkningen af guselkumab i forhold til placebo, målt ved klinisk remission, klinisk respons og endoskopisk heling ved uge 44, overensstemmende med den samlede population.

Symptomatisk remission over tid

I QUASAR MS blev der opretholdt symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktionsbaseline og en underscore for rektalblødning på 0, til og med uge 44 i begge de grupper, der fik behandling med guselkumab, hvorimod der blev set en nedgang i placebogruppen (figur 1):

Figur 1: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 44 i QUASAR MS



Patienter med respons på udvidet guselkumabbehandling ved uge 24

Guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 fik guselkumab 200 mg subkutant ved uge 12, 16 og 20. I QUASAR IS opnåede 66/120 (55 %) guselkumabbehandlede patienter uden klinisk respons ved induktionsuge 12 klinisk respons ved uge 24. Patienter med respons på guselkumab ved uge 24 indgik i QUASAR MS og fik guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge. Ved uge 44 i QUASAR MS var det kliniske respons opretholdt hos 83/123 (67 %) af disse patienter, og 37/123 (30 %) opnåede klinisk remission.

Genvinding af virkning efter tab af respons på guselkumab

Nitten patienter, som fik guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge, og som oplevede et første tab af respons (10 %) mellem uge 8 og 32 i QUASAR MS, fik blindet guselkumabdosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uge, og 11 af disse patienter (58 %) opnåede symptomatisk respons, og 5 patienter (26 %) opnåede symptomatisk remission efter 12 uger.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission var defineret som en histologisk Geboes-score ≤ 2 B.0 (fravær af neutrofiler fra slimhinder [både lamina propria og epitel], ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv i henhold til Geboes-graderingssystemet). I QUASAR IS blev der opnået histologisk remission ved uge 12 hos 40 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 19 % af patienterne i placebogruppen. I QUASAR MS blev der opnået histologisk remission ved uge 44 hos 59 % og 61 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uge og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uge, og hos 27 % af patienterne i placebogruppen.

Normalisering af slimhindens udseende ved endoskopi var defineret som en ES på 0. I QUASAR IS blev der opnået endoskopisk normalisering ved uge 12 hos 15 % af de patienter, der blev behandlet med guselkumab, og hos 5 % af patienterne i placebogruppen.

Sammensatte histologiske/endoskopiske endepunkter

Kombineret symptomatisk remission, endoskopisk normalisering, histologisk remission og fækal calprotectin ≤ 250 mg/kg ved uge 44 blev opnået hos en større andel af de patienter, der blev behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uge eller 200 mg subkutan hver 4. uge, end hos de patienter, der fik placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helbredsrelateret livskvalitet

Ved uge 12 i QUASAR IS udviste de patienter, der fik guselkumab, større og klinisk meningsfulde forbedringer i forhold til baseline end de patienter, der fik placebo, hvad angik livskvaliteten specifikt i relation til inflammatorisk tarmsygdom (IBD-specifik livskvalitet), vurderet ved IBDQ-totalscore og alle IBDQ-domænescorer (tarmsymptomer, herunder mavesmerter og afføringstrang, systemisk funktion, følelsesmæssig funktion og social funktion). Disse forbedringer blev opretholdt hos guselkumabbehandlede patienter i QUASAR MS til og med uge 44.

Hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa

Til og med uge 12 i QUASAR IS var andelen af patienter med hospitalsindlæggelser relateret til colitis ulcerosa lavere i guselkumabgruppen end i placebogruppen (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio til at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg subkutan vedligeholdelse hver 8. uge, eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg subkutan vedligeholdelse hver 4 uge, eller placebo.

I alt 418 patienter blev evalueret. Patienternes medianalder var 40 år (interval fra 18 til 80 år); 38,8 % var kvinder; og 64,6 % identificerede sig som hvide, 28,9 % som asiater og 3,1 % som sorte.

Det var tilladt for de inkluderede patienter at anvende stabile doser af orale aminosalicylater, immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (op til 20 mg/dag prednison eller tilsvarende. Ved *baseline* fik 77,3 % af patienterne aminosalicylater, 20,1 % af patienterne fik immunmodulatorer, og 32,8 % af patienterne fik kortikosteroider. Samtidige biologiske behandlinger, JAK-hæmmere eller S1PRM'er var ikke tilladt. I alt 40,2 % af patienterne havde tidligere oplevet behandlingssvigt af mindst én biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM, 58,1 % var naive for biologiske behandlinger, JAK-hæmmere og S1PRM'er, og 1,7 % havde tidligere fået biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

Det primære endepunkt i ASTRO var klinisk remission ved uge 12, som defineret ved mMS. Sekundære endepunkter ved uge 12 omfattede symptomatisk remission, endoskopisk healing, klinisk respons samt histologisk-endoskopisk mukosal healing (se tabel 5). Sekundære endepunkter ved uge 24 omfattede klinisk remission og endoskopisk healing (se tabel 6).

Tabel 5: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutan induktion ^a %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^b
Klinisk remission^c			
Samlet population	6 % (N = 139)	28 % (N = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatisk remission^d			
Samlet population	21 % (N = 139)	51 % (N = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopisk heling^h			
Samlet population	13 % (N = 139)	37 % (N = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinisk responsⁱ			
Samlet population	35 % (N = 139)	66 % (N = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologisk endoskopisk mukosal heling^j			
Samlet population	11 % (N = 139)	30 % (N = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg som subkutan induktion ved uge 0, uge 4 og uge 8.

^b Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimator. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^c En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til induktions-*baseline* og en underscore for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen og 3 patienter i guselkumabgruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

^g Omfatter utilstrækkeligt respons, tab af respons eller intolerans over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

ⁱ Fald i forhold til *baseline* i modificeret Mayo-score på ≥ 30 % og ≥ 2 point med enten et fald på ≥ 1 point i forhold til *baseline* i underscoren for rektalblødning eller en underscore for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed og en Geboes-score $\leq 3,1$ (hvilket indikerer neutrofilinfiltration i < 5 % af krypter, ingen kryptdestruktion og ingen erosioner, ulcerationer eller granulationsvæv).

Tabel 6: Andel af patienter, der opfyldte effektendepunkterne ved uge 24 i ASTRO

Tabel 6: Andelen af patienter, der opfylder endepunkterne ved uge 24 (N = 140)					
Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion → 100 mg hver 8. uge via subkutan injektion ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induktion → 200 mg hver 4. uge via subkutan injektion ^b %	Behandlingsforskel vs. placebo (95 % CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remission^d					
Samlet population	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)

behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g					
Endoskopisk heling^h					
Samlet population	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e
Naive for biologisk behandling, JAK-hæmmere og S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 100 mg s.c. vedligeholdelse hver 8. uge.

^b Guselkumab 400 mg s.c. induktion ved uge 0, 4 og 8 efterfulgt af guselkumab 200 mg s.c. vedligeholdelse hver 4. uge.

^c Den justerede behandlingsforskel og CI'erne var baseret på den almindelige risikoforskel vha. Mantel-Haenszel-stratumvægtet og Sato-variansestimator. De anvendte stratificeringsvariabler var status for behandlingssvigt af tidligere biologisk behandling, JAK-hæmmere og/eller S1PRM (Ja eller Nej) samt Mayo-underscore for endoskopi ved *baseline* (moderat [2] eller svær [3]).

^d En underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline*, en underscore for rektalblødning på 0 og en underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

^e $p < 0,001$.

^f Yderligere 4 patienter i placebogruppen, 1 patient i guselkumab 100 mg-gruppen og 2 patienter i guselkumab 200 mg-gruppen var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling, JAK-hæmmere eller S1PRM uden behandlingssvigt.

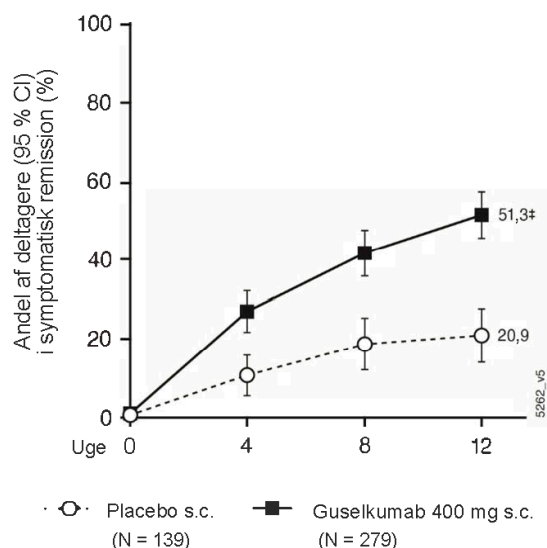
^g Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons eller intolerance over for biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab), JAK-hæmmere og/eller S1PRM for colitis ulcerosa.

^h En underscore for endoskopi på 0 eller 1 uden skrøbelighed.

Symptomatisk remission over tid

I ASTRO blev symptomatisk remission, defineret som en underscore for afføringshyppighed på 0 eller 1 og uden stigning i forhold til *baseline* og en underscore for rektalblødning på 0, observeret til og med uge 12 hos en større andel af patienterne i de grupper, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebogruppen (figur 2):

Figur 2: Andel af patienter i symptomatisk remission til og med uge 12 i ASTRO



[‡] $p < 0,001$

Underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed

Fald i underscorer for rektalblødning og afføringshyppighed blev observeret så tidligt som uge 2 hos patienter, der fik behandling med guselkumab, sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk vurdering

Histologisk remission ved uge 12 blev opnået hos 44 % af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan induktion, sammenlignet med 20 % af de patienter, der fik placebo.

Endoskopisk normalisering ved uge 24 blev opnået hos henholdsvis 21 % og 26 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg subkutan induktion, efterfulgt af guselkumab 100 mg administreret via subkutan injektion ved uge 16 og hver 8. uge derefter, eller guselkumab 200 mg administreret via subkutan injektion ved uge 12 og hver 4. uge derefter, sammenlignet med 4 % af de patienter, der fik placebo.

Mavesmerter og afføringstrang

En større andel af de patienter, der fik behandling med guselkumab 400 mg subkutan injektion, havde ingen mavesmerter (56 % vs. 31 %) og ingen afføringstrang (49 % vs. 24 %) ved uge 12 sammenlignet med dem, der fik placebo.

Helbredsrelateret livskvalitet

Sygdomsspecifik helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet med IBDQ. En større andel af patienterne i den kombinerede 400 mg s.c. guselkumab-gruppe (61 %) opnåede IBDQ-remission ved uge 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sygdom

Guselkumabs sikkerhed og virkning blev vurderet i tre kliniske fase III-studier hos voksne patienter med moderat til svært aktiv Crohns sygdom, som ikke har responderet tilstrækkeligt på, ikke længere responderer på eller er intolerante over for enten orale kortikosteroider, konventionelle immunmodulatorer (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-blokker eller vedolizumab): to identisk udformede 48-ugers, multicenter, randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og aktivkontrollerede (ustekinumab), parallelle gruppestudier (GALAXI 2 og GALAXI 3) og et 24-ugers multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier havde et *treat-through*-studiedesign: Patienter randomiseret til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) vedligeholdte denne tilskrivning af behandling gennem hele studiets varighed.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studierne GALAXI 2 og GALAXI 3 blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som et *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] score ≥ 220 og ≤ 450 og et *Simple Endoscopic Score for CD* (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum). Yderligere kriterier for GALAXI 2/3 inkluderede en gennemsnitlig daglig afføringshyppighed (*stool frequency* (SF)) > 3 eller en gennemsnitlig daglig *abdominal pain score* (AP) > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studierne blev patienterne randomiseret i en 2:2:2:1 ratio for at modtage guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge; eller guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller omkring 6 mg/kg intravenøs induktion med ustekinumab i uge 0 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge, eller placebo. De patienter, der ikke responderede på placebo, modtog ustekinumab fra uge 12.

I alt 1.021 patienter blev evalueret i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Gennemsnitsalderen var 34 år (varierende fra 18 til 83 år), 57,6 % var mænd, og 74,3 % identificerede sig som hvide, 21,3 % som asiater og 1,5 % som sorte.

I GALAXI 2 havde 52,8 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,6 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller oplevede behandlingssvigt med tidligere vedolizumab-behandling), 41,9 % var biologisk naive, og 5,3 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 37,4 % af patienterne orale kortikosteroider, og 29,9 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

I GALAXI 3 havde 51,9 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel (50,3 % var intolerante eller havde oplevet behandlingssvigt med mindst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller oplevede behandlingssvigt med tidligere vedolizumab-behandling), 41,5 % var biologisk naive, og 6,6 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 36,1 % af patienterne orale kortikosteroider, og 30,2 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er angivet i tabel 7 (uge 12) og 8 (uge 48). Resultaterne af de væsentlige sekundære endepunkter i uge 48 sammenlignet med ustekinumab er angivet i tabel 9 og 10.

Tabel 7: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induktion ^a %
Co-primære effektendepunkter				
Klinisk remission^b i uge 12				
Samlet population	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 12				
Samlet population	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Væsentlige sekundære effektendepunkter				
PRO-2 remission^f i uge 12				
Samlet population	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatigue-respons^g i uge 12				
Samlet population	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remission^h i uge 12				
Samlet population	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)

Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)
--	------------	-------------	------------	-------------

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 – To guselkumab-behandlingsgrupper blev slået sammen for denne kolonne, da patienterne modtog det samme intravenøse induktionsdosisregime før uge 12.
- ^b Klinisk remission blev defineret som CDAI-score < 150.
- ^c Yderligere 9 patienter i placebogruppen og 38 patienter i gruppen med 200 mg intravenøs guselkumab var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.
- ^d Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.
- ^e Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^f PRO-2- remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.
- ^g Fatigue-respons er defineret som forbedring af ≥ 7 point i PROMIS *Fatigue Short Form 7a*.
- ^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD score ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabel 8: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^b
Kortikosteroidfri klinisk remission^c i uge 48^f						
Samlet population	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d i uge 48^f						
Samlet population	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.
- ^d Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltagere, som opnåede utilstrækkelige responskriterier i uge 12, blev betragtet som non-responderende i uge 48, uanset behandlingsarm.

Tabel 9: Andel af patienter, der opnåede væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge ^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge ^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge ^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48						
Samlet population	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopisk respons^e i uge 48^l						
Samlet population	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)
Endoskopisk remission^f i uge 48						
Samlet population	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remission^g i uge 48						
Samlet population	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remission^h i uge 48^l						
Samlet population	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remissionⁱ i uge 48						
Samlet population	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remission^j i uge 48						
Samlet population	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.

^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.

^e Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .

^f Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .

^g Klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remission er defineret som CDAI-score < 150 i uge 48 og uden behandling med kortikosteroider i uge 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remission er defineret som CDAI < 150 for ≥ 80 % af alle besøg mellem uge 12 og uge 48 (mindst 8 ud af 10 besøg), som skal inkludere uge 48.

^j PRO-2-remission er defineret som en gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og en gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF fra baseline.

^k $p < 0,05$

^l Respons i uge 48 blev vurderet uanset klinisk respons i uge 12

Tabel 10: Andel af patienter, der opnåede effektendepunkter med guselkumab versus ustekinumab i uge 48 i puljede GALAXI 2 og GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion → 90 mg subkutan injektion hver 8. uge^a	Guselkumab intravenøs induktion → 100 mg subkutan injektion hver 8. uge^b	Guselkumab intravenøs induktion → 200 mg subkutan injektion hver 4. uge^c
Klinisk remission i uge 48 og endoskopisk respons^d i uge 48			
Samlet population	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g i uge 48			
Samlet population	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remission^h i uge 48			
Samlet population	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remissionⁱ i uge 48			
Samlet population	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

-
- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induktion i uge 0 efterfulgt af subkutan behandling med ustekinumab 90 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
 - ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge herefter i op til 48 uger.
 - ^c Guselkumab 200 mg intravenøs induktion i uge 0, uge 4 og uge 8 efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge herefter i op til 48 uger.
 - ^d En kombination af klinisk remission og endoskopisk respons som defineret herunder.
 - ^e Yderligere 14 patienter i ustekinumab-gruppen, 21 patienter i gruppen med 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge, og 17 patienter i gruppen med 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.
 - ^f Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere, vedolizumab) for Crohns sygdom.
 - ^g Endoskopisk respons er defineret som ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score eller SES-CD score ≤ 2 .
 - ^h Endoskopisk remission er defineret som SES-CD Score ≤ 2 .
 - ⁱ Klinisk remission er defineret som CDAI score < 150 .

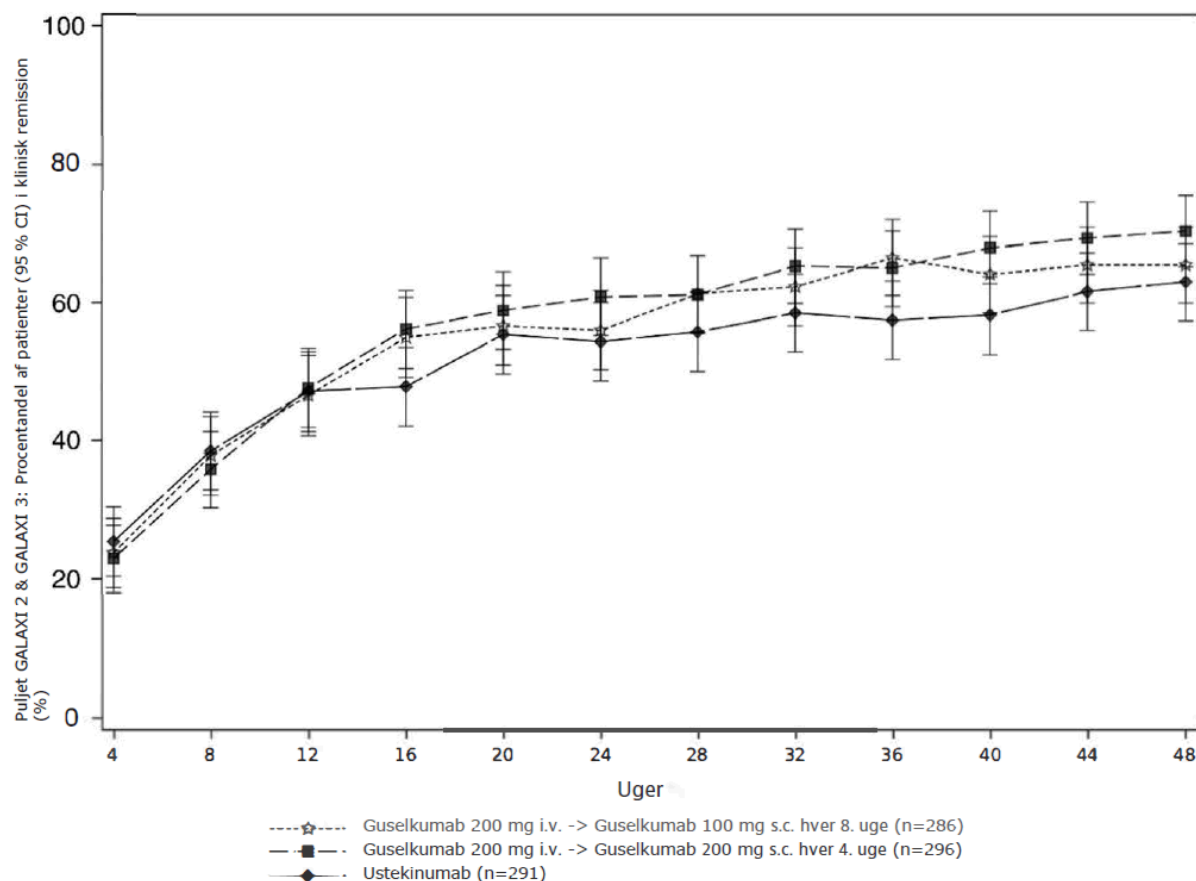
I GALAXI 2 og GALAXI 3 blev guselkumabs virkning og sikkerhed konsekvent demonstreret uafhængigt af alder, køn, race og kropsvægt.

I subpopulationsanalysen i de puljede GALAXI fase III-studier fik patienter med høj inflammatorisk byrde efter afsluttet induktionsdosering yderligere fordele ved 200 mg subkutan guselkumab hver 4. uge sammenlignet med det subkutane vedligeholdelsesdosisregime på 100 mg hver 8. uge. En klinisk betydningsfuld forskel blev observeret mellem de to guselkumab-doseringsgrupper blandt patienter med et CRP-niveau på > 5 mg/l efter færdiggørelse af induktion, for endepunkterne klinisk remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 54,1 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 71,0 %), endoskopisk respons i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 36,5 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 50,5 %); og PRO-2-remission i uge 48 (100 mg subkutan hver 8. uge: 51,8 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uge: 61,7 %).

Klinisk remission over tid

CDAI-scorer blev noteret ved hvert patientbesøg. Andelen af patienter i klinisk remission til og med uge 48 er angivet i figur 3.

Figur 3: Andel af patienter i klinisk remission til og med uge 48 i puljet GALAXI 2 og GALAXI 3



Helbredsrelateret livskvalitet

Større forbedringer i forhold til baseline blev observeret i uge 12 i de grupper, der blev behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo, hvad angik inflammatorisk tarmsygdoms (IBD)-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore. Disse forbedringer blev opretholdt til og med uge 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-GRAVITI-studiet blev moderat til svært aktiv Crohns sygdom defineret som en CDAI-score på ≥ 220 og ≤ 450 og et CD (SES-CD) ≥ 6 (eller ≥ 4 for patienter med isoleret sygdom i ileum) og en gennemsnitlig daglig SF > 4 eller gennemsnitlig daglig AP-score > 2 .

I GRAVITI blev patienterne randomiseret i en 1:1:1 ratio for at modtage guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge; eller guselkumab 400 mg subkutan induktion i uge 0, 4 og 8 efterfulgt af subkutan vedligeholdelsesbehandling med guselkumab 200 mg hver 4. uge, eller placebo. Alle patienterne i placebogruppen, som opfyldte redningskriterierne, modtog induktionsdosen på 400 mg subkutan guselkumab i ugerne 16, 20 og 24 efterfulgt af 100 mg subkutan guselkumab hver 8. uge.

I alt 347 patienter blev evalueret. Gennemsnitsalderen for patienterne var 36 år (varierende fra 18 til 83 år), 58,5 % var mænd, og 66 % identificerede sig som hvide, 21,9 % som asiater og 2,6 % som sorte.

I GRAVITI havde 46,4 % af patienterne tidligere oplevet behandlingssvigt med mindst et biologisk lægemiddel, 46,4 % var biologisk naive, og 7,2 % havde tidligere modtaget men ikke oplevet behandlingssvigt med et biologisk lægemiddel. Ved baseline modtog 29,7 % af patienterne orale kortikosteroider, og 28,5 % af patienterne modtog konventionelle immunmodulatorer.

Resultaterne af de co-primære og væsentlige sekundære endepunkter sammenlignet med placebo i uge 12 er angivet i tabel 11.

Tabel 11: Andel af patienter, der opnåede co-primære og væsentlige sekundære effektendepunkter med guselkumab versus placebo i uge 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injektion ^a
Co-primære effektendepunkter		
Klinisk remission^b i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f i uge 12		
Samlet population	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Væsentlige sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g i uge 12		
Samlet population	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remission^h i uge 12		
Samlet population	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Tidligere behandlingssvigt med biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan behandling i uge 0, uge 4 og uge 8

^b Klinisk remission: CDAI-score < 150

^c p < 0,001

^d Yderligere 8 patienter i placebogruppen og 17 patienter i 400 mg subkutan guselkumab gruppen, var tidligere blevet eksponeret for biologisk behandling uden behandlingssvigt.

^e Inkluderer utilstrækkelig respons, tab af respons, eller intolerance overfor biologisk behandling (TNF-blokkere eller vedolizumab) for Crohns sygdom.

^f Endoskopisk respons: ≥ 50 % forbedring fra baseline i SES-CD score.

^g Klinisk respons: ≥ 100-point reduktion i forhold til baseline i CDAI-score eller CDAI-score < 150.

^h PRO-2-remission: Gennemsnitlig daglig AP score på eller under 1 og gennemsnitlig daglig SF score på eller under 3, og ingen forværring af AP eller SF i forhold til baseline.

Der var en signifikant højere andel af patienter, der opnåede klinisk remission i uge 24 i den gruppe, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med guselkumab 100 mg hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge, sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs 21,4 %, begge p-værdier < 0,001). Klinisk remission i uge 48 blev opnået af 60 % og 66,1 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons i uge 48 blev opnået af 44,3 % og 51,3 % af de patienter, der fik behandling med 400 mg guselkumab subkutan induktion efterfulgt af subkutan behandling med 100 mg guselkumab hver 8. uge eller subkutan behandling med 200 mg hver 4. uge (begge p-værdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helbredsrelateret livskvalitet

I GRAVITI blev klinisk betydningsfulde forbedringer observeret i relation til IBD-specifik livskvalitet, vurderet ved IBDQ-totalscore i uge 12 og uge 24 sammenlignet med placebo.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med guselkumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med colitis ulcerosa og Crohns sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en enkelt 100 mg subkutan injektion hos raske forsøgspersoner nåede guselkumab en gennemsnitlig ($\pm$ SD) maksimal serumkoncentration ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrogram/ml med ca. 5,5 dage efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed af guselkumab efter en enkelt subkutan injektion af 100 mg blev estimeret til cirka 49 % hos raske forsøgspersoner.

Hos patienter med plaque-psoriasis blev *steady-state* serumkoncentration af guselkumab opnået i uge 20 efter subkutan administration af 100 mg guselkumab i uge 0 og 4 og hver 8. uge herefter. Den gennemsnitlige ($\pm$ SD) serumkoncentration af guselkumab for *steady-state*, var i to fase III-studier med patienter med plaque-psoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrogram/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrogram/ml. Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med psoriasisartrit svarede til den hos patienter med psoriasis. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg guselkumab ved uge 0, 4 og derefter hver 8. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab også ca. 1,2 mikrogram/ml. Efter subkutan administration af guselkumab 100 mg hver 4. uge var middelværdien for *steady-state* dalserumkoncentrationen af guselkumab ca. 3,8 mikrogram/ml.

Guselkumabs farmakokinetik hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom var sammenlignelig. Efter det anbefalede intravenøse induktionsdosisregime med guselkumab 200 mg ved uge 0, 4 og 8 var den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab 68,27 mikrogram/ml ved uge 8 hos patienter med colitis ulcerosa, og 70,5 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom.

Efter det anbefalede subkutane induktionsdosisregime af guselkumab 400 mg i uge 0, 4 og 8 blev den gennemsnitlige maksimale serumkoncentration af guselkumab ved uge 8 estimeret til at være 28,8 mikrogram/ml hos patienter med colitis ulcerosa og 27,7 mikrogram/ml hos patienter med Crohns sygdom. Den samlede systemiske eksponering (AUC) efter det anbefalede induktionsdosisregime var sammenlignelig efter subkutan og intravenøs induktion.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med colitis ulcerosa var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,4 mikrogram/ml og 10,7 mikrogram/ml.

Efter subkutan vedligeholdelsesdosering af guselkumab 100 mg hver 8. uge eller guselkumab 200 mg hver 4. uge hos patienter med Crohns sygdom var den gennemsnitlige *steady-state* dalserumkoncentration af guselkumab henholdsvis cirka 1,2 mikrogram/ml og 10,1 mikrogram/ml.

Fordeling

Den gennemsnitlige fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase (V_z) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet ca. 7 til 10 l på tværs af studierne.

Biotransformation

Den nøjagtige metaboliske omsætning af guselkumab er ikke blevet karakteriseret. Som et humant IgG-mAb forventes guselkumab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske veje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Gennemsnittet for systemisk clearance (Cl) efter en enkelt intravenøs administration til raske forsøgspersoner lå i intervallet 0,288 til 0,479 l/dag på tværs af studierne. Den gennemsnitlige halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dage hos raske forsøgspersoner og ca. 15 til 18 dage hos patienter med plaque-psoriasis på tværs af studierne og cirka 17 dage hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Farmakokinetiske populationsanalyser indikerede, at samtidig brug af NSAID'er, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD'er som f.eks. MTX ikke påvirkede guselkumabs clearance.

Linearitet/non-linearitet

Den systemiske eksponering for guselkumab (C_{max} og AUC) steg på en tilnærmelsesvis dosisproportional måde efter en enkelt subkutan injektion ved doser fra 10 mg til 300 mg hos raske forsøgspersoner eller patienter med plaque-psoriasis. Serumkoncentrationen af guselkumab var tilnærmelsesvist dosisproportional efter intravenøs administration hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Pædiatrisk population

Guselkumabs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom er ikke klarlagt.

Ældre patienter

Der er ikke udført specifikke studier hos ældre patienter. Af de 1.384 patienter med plaque-psoriasis, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var 70 patienter 65 år eller ældre, herunder 4 patienter, der var 75 år eller ældre. Af de 746 patienter med psoriasisartrit, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier, var i alt 38 patienter 65 år eller ældre, og ingen patienter var 75 år eller ældre. Af de 859 patienter med colitis ulcerosa, som blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase II/III-studier og medtaget i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 52 patienter 65 år eller ældre, og 9 patienter var 75 år eller ældre. Af de 1.009 patienter med Crohns sygdom, der blev eksponeret for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkluderet i den farmakokinetiske populationsanalyse, var i alt 39 patienter 65 år eller ældre, og 5 patienter var 75 år eller ældre.

Farmakokinetiske populationsanalyser af patienter med plaque-psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom indikerede ingen tilsyneladende ændringer i estimer af Cl/F hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis til ældre patienter.

Patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført et specifikt studie for at fastlægge virkningen af nedsat nyre- eller leverfunktion på guselkumabs farmakokinetik. Renal elimination af intakt guselkumab, et IgG-mAb, forventes at være lav og af mindre betydning. På samme måde forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke clearance af guselkumab, da IgG-mAb'er hovedsagelig elimineres via intracellulær katabolisme. Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser havde kreatininclearance eller leverfunktion ingen betydningsfuld indvirkning på guselkumabs clearance.

Legemsvægt

Guselkumabs clearance og fordelingsvolumen stiger i takt med legemsvægten, men de observerede kliniske forsøgsdata tyder ikke på, at dosisjustering på baggrund af legemsvægt er nødvendig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, reproduktionstoksicitet samt præ- og postnatal udviklingstoksicitet.

I studier med gentagne doser givet til cynomolgusaber var guselkumab veltolereret via intravenøse og subkutane administrationsveje. En ugentlig subkutan dosis på 50 mg/kg til aber medførte eksponeringsværdier (AUC), som var mindst 23 gange højere end den maksimale kliniske eksponering efter en intravenøs dosis på 200 mg. Endvidere var der ingen farmakologiske bivirkninger relateret til immuntoksicitet eller kardiovaskulær sikkerhed under udførelsen af toksicitetsstudiet med gentagne doser eller i et målrettet farmakologisk studie af kardiovaskulær sikkerhed hos cynomolgusaber.

Der blev ikke observeret nogen præ-neoplastiske ændringer i histopatologiske vurderinger af dyr, som blev behandlet i op til 24 uger, eller efter en restitutionsperiode på 12 uger, hvorunder det aktive stof kunne påvises i serum.

Der er ikke udført mutagenicitets- eller karcinogenicitetsstudier med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i modermælk fra cynomolgusaber målt på dag 28 efter fødslen.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

EDTA-dinatriumdihydrat
Histidin
Histidin-monohydrochlorid-monohydrat
Methionin
Polysorbat 80 (E433)
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Tremfya må kun fortyndes med 0,9 % natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning. Tremfya må ikke administreres samtidigt med andre lægemidler via det samme intravenøse kateter.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Fortyndet infusionsvæske, opløsning.

Den fortyndede infusionsopløsning kan opbevares ved rumtemperaturer op til 25 °C i op til 10 timer. Opbevaringstiden ved rumtemperatur begynder, så snart den fortyndede opløsning er blevet klargjort. Infusionen skal fuldføres inden for 10 timer efter fortyndingen i infusionsposen.

Må ikke nedfryses.

Ikke anvendt infusionsopløsning skal kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Uåbnet hætteglas

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning i et hætteglas af klart type I-glas, der er lukket med en prop af butylgummi, en aluminiumsforsøgling og et vippelåg af polypropylen.

Tremfya fås i pakninger med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tremfya opløsning til intravenøs infusion skal fortyndes, klargøres og infunderes af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Tremfya skal gennemses for partikler og misfarvning inden administration. Tremfya er en klar og farveløs til let gul opløsning, som kan indeholde små gennemsigtige partikler. Væsken må ikke anvendes, hvis den indeholder store partikler, er misfarvet eller uklar.

Vejledning til fortynding og administration

Overfør Tremfya til en intravenøs infusionspose på 250 ml med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske som følger:

1. Træk 20 ml 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske op af infusionsposen på 250 ml. Bortskaf denne mængde natriumchlorid injektionsvæske, som svarer til den mængde Tremfya, der skal tilsættes.
2. Træk 20 ml Tremfya op af hætteglasset, og overfør det til den intravenøse infusionspose på 250 ml med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske for at opnå en endelig koncentration på 0,8 mg/ml. Bland forsigtigt den fortyndede opløsning. Bortskaf hætteglasset med eventuelt resterende opløsning.
3. Gennemse den fortyndede opløsning for partikler og misfarvning inden infusion. Infunder den fortyndede opløsning over en periode på mindst én time.
4. Der må kun anvendes infusionssæt med et sterilt, non-pyrogen inline-filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
5. Tremfya må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler via samme intravenøse kateter.
6. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/17/1234/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. november 2017

Dato for seneste fornyelse: 15. juli 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
 FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
 OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irland

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 45 mg/0,45 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab
Til børn i alderen 6 år og derover med en legemsvægt under 40 kg

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 45 mg guselkumab i 0,45 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen (VarioJect)

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1234/012

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN TIL PÆDIATRISK ANVENDELSE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tremfya 45 mg/0,45 ml injektionsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,45 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/004 (2 pakninger, der hver indeholder 1 fyldt injektionssprøjte)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDERKARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tremfya 100 mg injektionsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

Læs hele brugsanvisningen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER
--

EU/1/17/1234/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger med 1) fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/003 (2 pakninger, der hver indeholder 1 fyldt pen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDERKARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

Læs hele brugsanvisningen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tremfya 100 mg injektionsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger med 1) fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/011 (2 pakninger, der hver indeholder 1 fyldt pen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDERKARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt pen
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/011

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Tremfya 100 mg injektionsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/006

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger med 1) fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/007 (2 pakninger, der hver indeholder 1 fyldt injektionssprøjte)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDERKARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte
Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tremfya 200 mg injektionsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

PushPen

1 fyldt pen

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

PushPen

Multipakning: 2 (2 pakninger med 1) fyldte penne

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/009 (2 pakninger, der hver indeholder 1 fyldt pen)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDERKARTON I MULTIPAKNING (UDEN BLÅ BOKS)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hver fyldt pen indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

PushPen

1 fyldt pen

Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Subkutan anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/009

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

tremfya 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL FYLDT PEN****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tremfya 200 mg injektionsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

2 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
guselkumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Hvert hætteglas indeholder 200 mg guselkumab i 20 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: EDTA-dinatriumdihydrat, histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, methionin, polysorbat 80, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning

200 mg/20 ml

1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Til i.v. anvendelse efter fortynding.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1234/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Tremfya 200 mg sterilt koncentrat
guselkumab

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til i.v. anvendelse efter fortynding.
Må ikke omrystes.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

200 mg/20 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tremfya 45 mg/0,45 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen guselkumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Denne indlægsseddel er skrevet til den person, der tager lægemidlet. Hvis du er forældre eller omsorgsperson og skal give Tremfya til et barn, skal du læse oplysningerne grundigt.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya
3. Sådan skal du bruge Tremfya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremfya indeholder det aktive stof guselkumab, som er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof.

Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein, der hedder IL-23, som findes i forhøjede mængder hos patienter med psoriasis.

Plaque-psoriasis hos børn

Tremfya anvendes til behandling af børn over 6 år med moderat til svær "plaque-psoriasis", som er en betændelsessygdom i huden.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og reducere symptomer som for eksempel skæl og rødme.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya

Brug ikke Tremfya

- hvis du er allergisk over for guselkumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tremfya (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for det, skal du spørge lægen til råds, før du bruger Tremfya.
- hvis du har en aktiv infektion, herunder aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tremfya:

- hvis du får behandling for en infektion.
- hvis du har en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage.
- hvis du har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, der har tuberkulose.

- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har symptomer på en infektion (se "Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner" nedenfor).
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination, mens du bliver behandlet med Tremfya. Børn skal have modtaget aldersrelevante vacciner før påbegyndelse af Tremfya.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Tremfya, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner

Tremfya kan potentielt give alvorlige bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og infektioner. Du skal være opmærksom på tegn på disse tilstande, mens du bruger Tremfya.

Tegn eller symptomer på infektioner kan inkludere feber eller influenzalignende symptomer, ømme muskler, hoste, kortåndethed, en brændende fornemmelse ved vandladning eller hyppigere vandladning end sædvanligt, blodigt slim, vægttab, diarré eller mavesmerter, varm, rød eller smertende hud eller sår på kroppen, som er anderledes end din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaktioner er forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, besvær med at synke eller trække vejret, besvimelsesfornemmelse eller svimmelhed eller nældefeber (se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger").

Stop med at bruge Tremfya og fortæl det **straks** til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en alvorlig allergisk reaktion eller en infektion.

Børn

Du må ikke give dette lægemiddel til børn under 6 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremfya

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller snart skal vaccineres. Der er visse typer vaccine (levende vacciner), du ikke må få, mens du bruger Tremfya.

Graviditet og amning

- Tremfya bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddels virkning på gravide ikke kendes. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Tremfya og i mindst 12 uger efter den sidste dosis af Tremfya. Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Tal med lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med lægen skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Tremfya.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tremfya påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Tremfya indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,3 mg polysorbat 80 pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Tremfya

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Tremfya vil du få og i så lang tid

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal bruge Tremfya.

Plaque-psoriasis hos børn over 6 år

Børn, der vejer under 40 kg:

- Den anbefalede dosis af Tremfya til børn, der vejer under 40 kg, afhænger af deres vægt. Lægen vil fortælle dig, hvilken dosis, du skal bruge.
- Der skal anvendes en fyldt pen, der indeholder 45 mg/0,45 ml Tremfya til indgivelse af din dosis som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge.

Børn, der vejer over 40 kg:

- Der fås en fyldt injektionssprøjte med 100 mg til børn, der vejer 40 kg eller derover.

I starten vil lægen eller sygeplejersken give injektionen med Tremfya. Lægen kan beslutte, at din omsorgsperson kan give Tremfya efter at have modtaget passende undervisning af lægen i injektion af Tremfya. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål i forbindelse med din injektion.

Læs folderen "Brugsanvisning" omhyggeligt før brug for at få detaljerede oplysninger om, hvordan du skal bruge Tremfya. Den medfølger i kartonen.

Hvis du har brugt for meget Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har fået for meget Tremfya, eller hvis du har fået en dosis på et tidligere tidspunkt end planlagt.

Hvis du har glemt at bruge Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har glemt at injicere en dosis af Tremfya.

Hvis du holder op med at bruge Tremfya

Du må ikke holde op med at bruge Tremfya uden først at tale med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tremfya, og fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Mulige alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter) – tegnene kan inkludere:

- besvær med at trække vejret eller synke
- hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- kraftigt kløende hud med et rødt udslæt eller hævede buler
- besvimelsesfornemmelse, lavt blodtryk eller svimmelhed

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er alle lette til moderate. Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- ledsmerter (artragi)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet
- hududslæt
- rødme, irritation eller smerter på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer kaldet neutrofiler
- forkølelsessår (herpes simplex)
- svampeinfektion i huden, for eksempel mellem tæerne (f.eks. fodsvamp)
- maveinfluenza (gastroenteritis)
- nældefeber

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den fyldte pens etiket og på den ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller misfarvet eller indeholder store partikler. Før brug skal du tage kartonen ud af køleskabet og lade den fyldte pen blive i kartonen, mens den får lov at nå stuetemperatur ved at vente i 30 minutter.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tremfya indeholder:

- Aktivt stof: guselkumab. Hver fyldt pen indeholder 45 mg guselkumab i 0,45 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tremfya indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tremfya er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske). Den fås i pakninger, der indeholder en fyldt pen.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

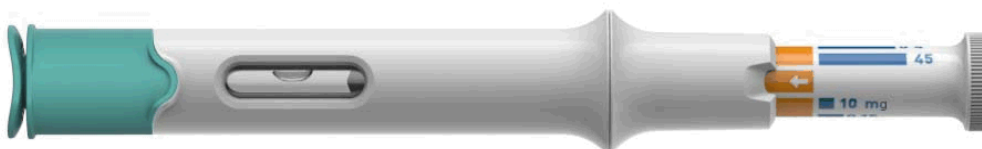
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Brugsanvisning
Tremfya 45 mg/0,45 ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Til pædiatriske patienter under 40 kg

ANORDNING TIL ENGANGSBRUG

Denne brugsanvisning indeholder oplysninger om, hvordan du skal injicere Tremfya.



Du skal kende din dosis.

Vigtige oplysninger, som du skal være bekendt med, før du injicerer Tremfya

Tremfya leveres i en fyldt pen til engangsbrug, som skal indstilles manuelt til en specifik, ordineret dosis.

Hvis du er usikker på den korrekte dosis, skal du kontakte den ordinerende læge inden injektionen.

Hvis lægen beslutter, at en omsorgsperson kan give dig dine injektioner af Tremfya derhjemme, **skal vedkommende have undervisning i korrekt klargøring og injektion af Tremfya før brug af den fyldte pen.** Kontakt lægen, hvis din omsorgsperson ikke har modtaget undervisning, eller i tilfælde af spørgsmål.

Læs denne brugsanvisning, før du bruger Tremfya fyldt pen, og hver gang du får en ny pen. Der kan være nye oplysninger.

Denne vejledning erstatter ikke det at tale med lægen om din medicinske tilstand eller din behandling. Læs også indlægssedlen omhyggeligt, inden du starter injektionen, og diskutér eventuelle spørgsmål, du måtte have med lægen eller sygeplejersken.

Hver fyldt pen med Tremfya må kun anvendes én gang. Bortskaf den fyldte pen efter brug af én dosis, også selvom der stadig er lægemiddel tilbage i den.

Du må **ikke** genbruge den fyldte pen.



Opbevaring

Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Den fyldte pen må **ikke** nedfryses.

Den fyldte pen må **ikke** omrystes.

Opbevar den fyldte pen i den originale karton for at beskytte mod lys og beskadigelse.

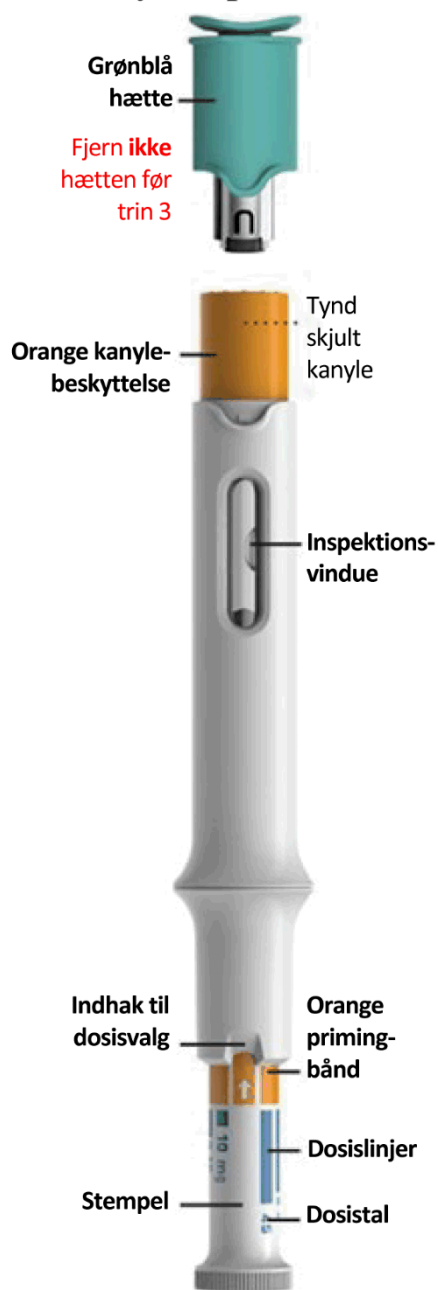
Tremfya fyldt pen og alle andre lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn.



Brug for hjælp?

Kontakt lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Hvis du har brug for mere hjælp, kan du finde kontaktoplysninger til den lokale repræsentant i indlægssedlen.

Den fyldte pens dele



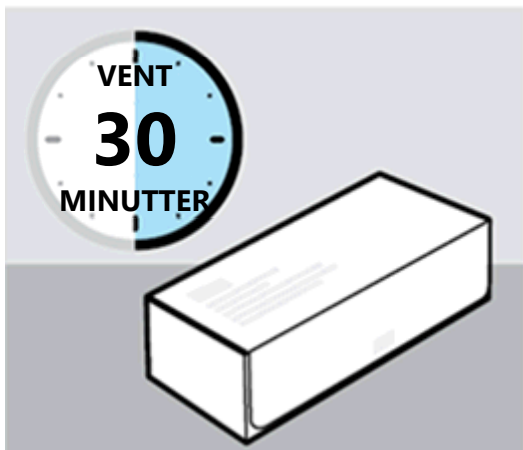
Du skal bruge følgende:

- 1 fyldt pen

Medfølger ikke i kartonen med den fyldte pen:

- Spritservietter
- Vatrundeller eller gazekompresser
- Plastre
- Kanylebeholder

1. Gør klar



Lad Tremfya opnå stuetemperatur, og undersøg kartonen

Tag kartonen ud af køleskabet, og lad kartonen stå på en flad overflade ved stuetemperatur i cirka **30 minutter** før brug.

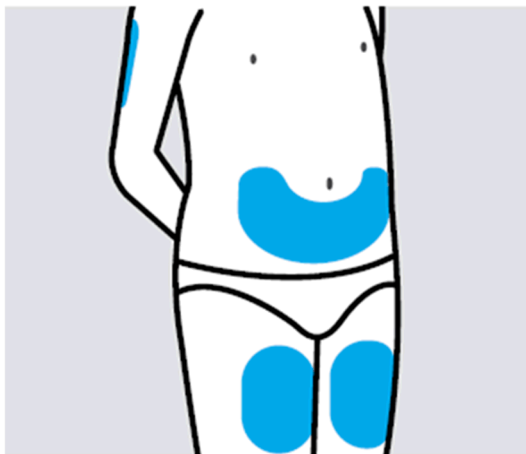
Undlad at opvarme den fyldte pen på nogen anden måde.

Kontrollér udløbsdatoen ("EXP") på kartonen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis forseglingen på kartonen er brudt. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.

.

2. Gør dig klar til at injicere Tremfya



Vælg injektionsstedet

Vælg mellem følgende områder til injektionen:

- Forsiden af låret
- Nederste del af maven (nedre abdomen). Undlad at bruge området 5 centimeter omkring navlen.
- Bagsiden af overarmene

Undlad at injicere i hud, der er øm, forslået, rød, skællende, hård eller tyk, eller hud med ar eller psoriasis-læsioner.

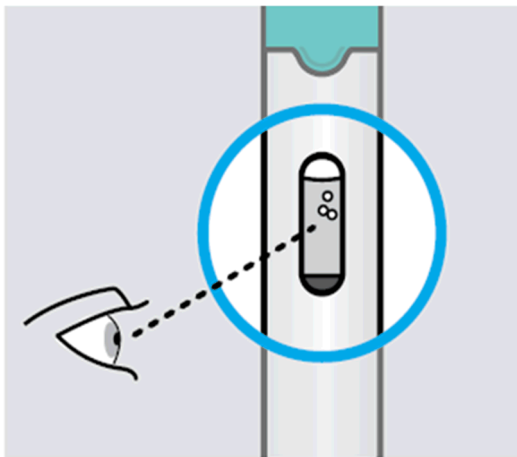


Vask hænder og rengør injektionsstedet

Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.

Tør det valgte injektionssted over med en spritserviet, og lad det lufttørre.

Undlad at berøre, vifte henover eller puste på injektionsstedet, efter at du har rensset det.

**Kontrollér væsken i inspektionsvinduet**

Tag den fyldte pen ud af kartonen.

Kontrollér væsken i inspektionsvinduet. Den skal være klar og farveløs til let gul og kan indeholde bittesmå hvide eller klare partikler.

Du kan også se luftbobler.

Dette er normalt.

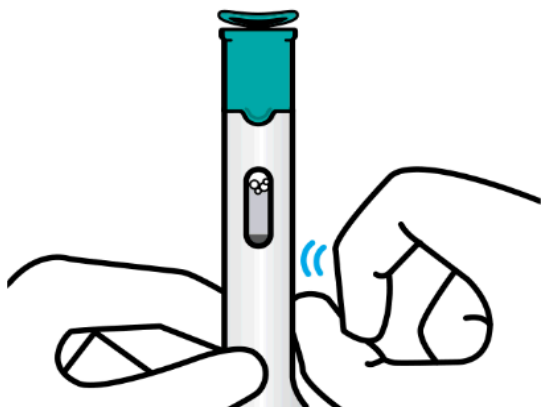
Undlad at injicere, hvis væsken er:

- Uklar eller
- Misfarvet eller
- Indeholder store partikler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.

3. Fjern luftbobler

Hold den fyldte pen lodret på dette trin

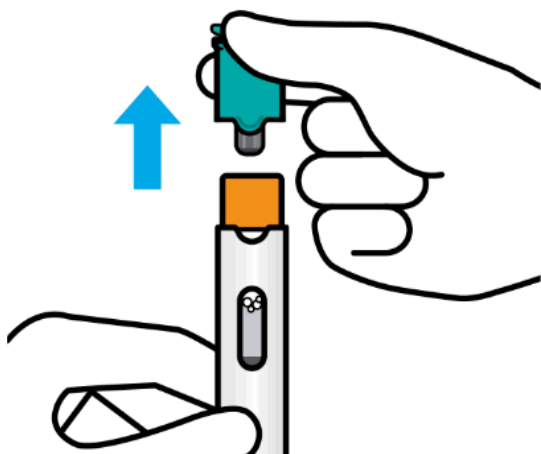


Bank på den fyldte pen for at få luftbobler til at bevæge sig til toppen, også selv om du ikke kan se nogen luftbobler.

Hold den fyldte pen, så den **grønblå hætte peger opad**.

Bank forsigtigt nær inspektionsvinduet. Det får eventuelle luftbobler til at stige til tops.

Læg **ikke** den fyldte pen ned, før luftboblerne er fjernet.



Tag hættten af

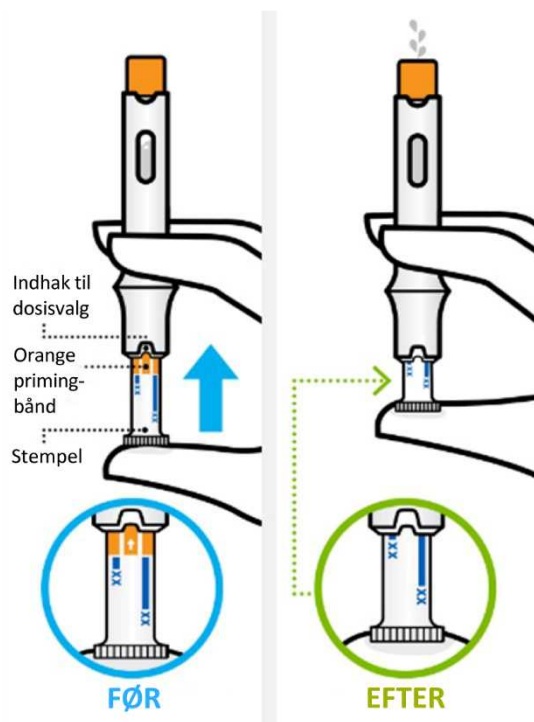
Bliv ved med at holde den fyldte pen med den blågrønne hætte pegende opad, og **træk** så hættten af.

Rør ikke ved den orange kanylebeskyttelse, efter at hættten er fjernet.

Hvis du trykker på kanylebeskyttelsen for tidligt, kan den fyldte pen låses, så du ikke kan indgive dosen.

Undlad at sætte hættten på igen, da det kan beskadige kanylen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis den har været tabt, efter at hættten er fjernet. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.



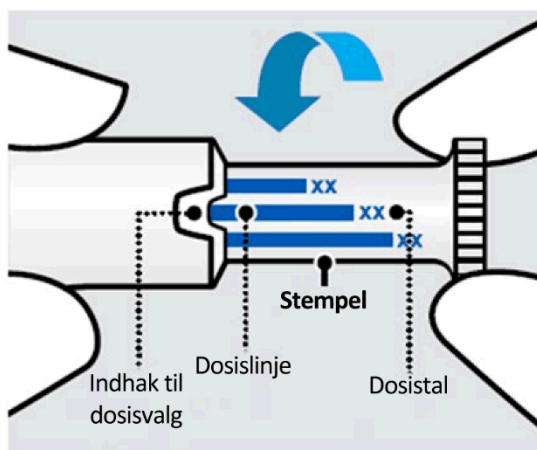
Tryk på stemplet, indtil det stopper, for at skubbe luftbobler ud

Bliv ved med at holde den fyldte pen med den orange kanylebeskyttelse pegende opad.

Bekræft, at alle luftbobler er fjernet, ved at kontrollere, at det orange priming-bånd ikke længere er synligt i indhaket til dosisvalg.

Væske kan sprøjte ud. Dette er normalt.

4. Indstil dosis



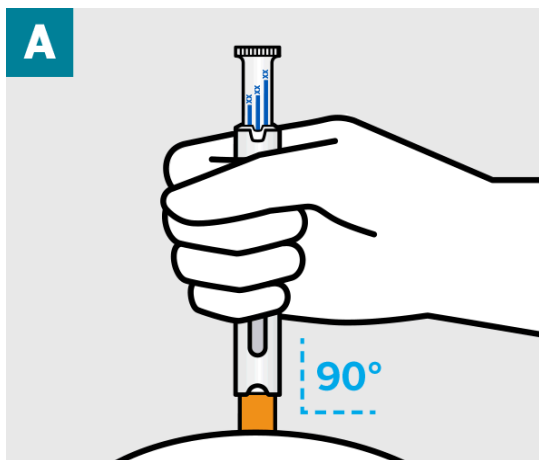
Drej på stemplet for at indstille dosen

Drej på stemplet, indtil dosislinjen og det dosistal, der svarer til den ordinerede dosis (se tabellen nedenfor) er i indhaket til dosisvalg, som vist på billedet ovenfor.

Ordineret dosis	Drej stemplet til:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

5. Injicer Tremfya

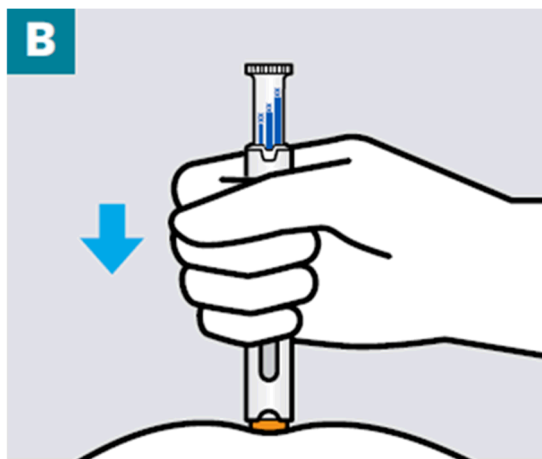
Læs alle undertrin fra A til D før injektionen



Anbring den fyldte pen ret oven på injektionsstedet

Anbring den fyldte pen ret oven på injektionsstedet med den orange kanylebeskyttelse mod huden og inspektionsvinduet mod dig selv.

Bliv ved med at holde den fyldte pen mod huden.

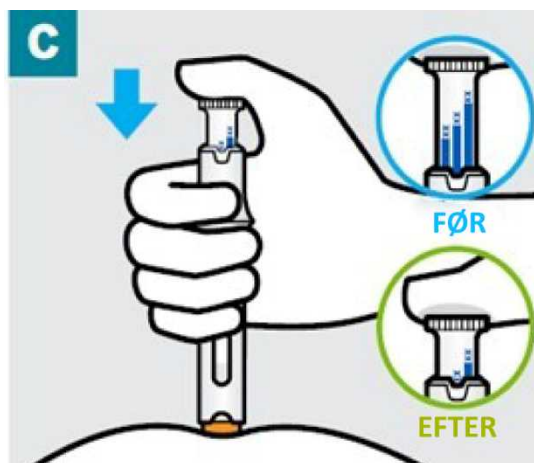


Tryk den fyldte pen ned for at føre kanylen ind i huden, og hold den der

Undlad at trykke på stemplet endnu.

Undlad at løfte den fyldte pen fra huden.

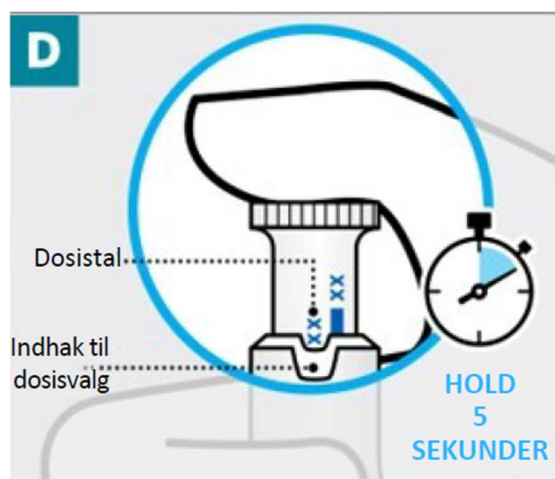
Tryk den fyldte pen ind i huden, indtil den orange kanylebeskyttelse stopper, for at føre kanylen ind i huden. Noget orange vil stadig være synligt.



Tryk langsomt stemplet helt i bund, indtil det stopper, for at injicere Tremfya

Undlad at løfte den fyldte pen fra huden under injektionen.
Ellers vil den orange kanylebeskyttelse blive låst, og du vil ikke få den fulde dosis.

Du vil føle en vis modstand, når du trykker på stemplet. Dette er normalt.
Hvis den indstillede dosis er lille, vil stemplet kun bevæge sig lidt.



Hold, og bekræft at injektionen er fuldført

Hold den fyldte pen på plads, og bliv ved med at trykke den mod huden i **5 sekunder**.

Bekræft, at injektionen er fuldført ved at kontrollere, at:

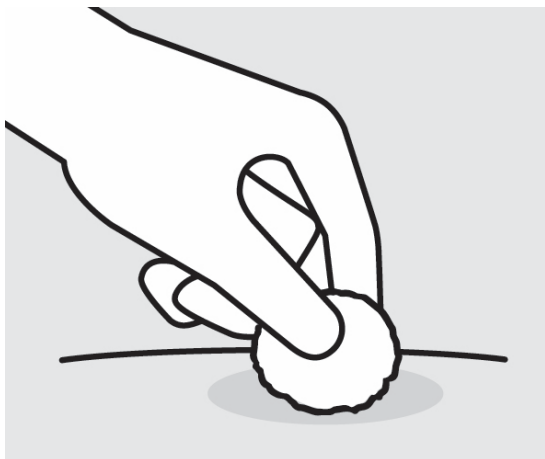
- **du ikke kan trykke stemplet længere ned**
- **den valgte blå dosislinje ikke længere er synlig**
- **kun det valgte dosistal er synligt i indhaket til dosisvalg**

Når du har bekræftet dette, skal du løfte den fyldte pen væk fra huden.

Den orange kanylebeskyttelse breddes ud og låses.

Du kan muligvis se, at der er lidt væske tilbage i inspektionsvinduet. Dette er normalt.

6. Efter injektionen



Kontrollér injektionsstedet

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Pres forsigtigt en vatrondel eller et gazekompres mod injektionsstedet, og hold trykket, indtil en eventuel blødning stopper.

Undlad at gnide på injektionsstedet.

Om nødvendigt kan du sætte et plaster over injektionsstedet.



Smid den brugte fyldte pen væk

Læg den brugte fyldte pen i en kanylebeholder straks efter brug.

Bortskaf **ikke** den fyldte pen sammen med husholdningsaffaldet.

Sørg for at bortskaffe beholderen som anvist af lægen eller sygeplejersken, når beholderen er fyldt.

Genbrug **ikke** den brugte beholder til spidse/skarpe genstande.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tremfya 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte guselkumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya
3. Sådan skal du bruge Tremfya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremfya indeholder det aktive stof guselkumab, som er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof.

Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein, der hedder IL-23, som findes i forhøjede mængder hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Plaque-psoriasis

Voksne

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær "plaque-psoriasis", som er en betændelsessygdom i huden og neglene.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og neglenes udseende og reducere symptomer som for eksempel skæl, flagedannelse, kløe, smerter og brændende fornemmelse.

Børn

Tremfya anvendes til behandling af børn over 6 år med moderat til svær "plaque-psoriasis", som er en betændelsessygdom i huden.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og reducere symptomer som for eksempel skæl og rødme.

Psoriasisartrit

Tremfya anvendes til behandling af en lidelse, der kaldes "psoriasisartrit", som er en betændelsessygdom i leddene, der ofte ledsages af plaque-psoriasis. Hvis du har psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, vil du få Tremfya for at reducere tegn og symptomer på sygdommen. Tremfya kan bruges alene eller sammen med et andet lægemiddel, der hedder methotrexat.

Brug af Tremfya ved psoriasisartrit vil gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, nedsætte hastigheden, hvormed leddenes brusk og knogler beskadiges, og forbedre dine evner til at udføre normale dagligdags aktiviteter.

Colitis ulcerosa

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær colitis ulcerosa, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved colitis ulcerosa kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder blodig afføring, afføringstrang og -hyppighed, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale dagligdags aktiviteter og reducere træthed.

Crohns sygdom

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær Crohns sygdom, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved Crohns sygdom kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder diarré, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale dagligdags aktiviteter og reducere træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya

Brug ikke Tremfya

- hvis du er allergisk over for guselkumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tremfya (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for det, skal du spørge lægen til råds, før du bruger Tremfya.
- hvis du har en aktiv infektion, herunder aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tremfya:

- hvis du får behandling for en infektion.
- hvis du har en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage.
- hvis du har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, der har tuberkulose.
- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har symptomer på en infektion (se "Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner" nedenfor).
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination, mens du bliver behandlet med Tremfya. Børn skal have modtaget aldersrelevante vacciner før påbegyndelse af Tremfya.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Tremfya, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Du skal muligvis have taget blodprøver, når du begynder at tage Tremfya, og mens du får det, for at kontrollere, om du har høje niveauer af leverenzymen. Lægen vil tage stilling til dette. Stigninger i leverenzymen kan forekomme hyppigere hos patienter, der får Tremfya hver 4. uge, end hos patienter, der får Tremfya hver 8. uge (se "Sådan skal du bruge Tremfya" i punkt 3).

Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner

Tremfya kan potentielt give alvorlige bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og infektioner. Du skal være opmærksom på tegn på disse tilstande, mens du bruger Tremfya.

Tegn eller symptomer på infektioner kan inkludere feber eller influenzalignende symptomer, ømme muskler, hoste, kortåndethed, en brændende fornemmelse ved vandladning eller hyppigere

vandladning end sædvanligt, blodigt slim, vægttab, diarré eller mavesmerter, varm, rød eller smertende hud eller sår på kroppen, som er anderledes end din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaktioner er forekommet med Tremfya. Symptomerne kan omfatte: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, besvær med at synke eller trække vejret, besvimelsesfornemmelse eller svimmelhed eller nældefeber (se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger").

Stop med at bruge Tremfya og fortæl det **straks** til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en alvorlig allergisk reaktion eller en infektion.

Børn og unge

Du må ikke give dette lægemiddel til børn under 6 år med plaque-psoriasis eller til børn under 18 år med psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom, da det ikke er undersøgt hos disse aldersgrupper.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremfya

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller snart skal vaccineres. Der er visse typer vaccine (levende vacciner), du ikke må få, mens du bruger Tremfya.

Graviditet og amning

- Tremfya bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddels virkning på gravide ikke kendes. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Tremfya og i mindst 12 uger efter den sidste dosis af Tremfya. Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Tal med lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med lægen skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Tremfya.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tremfya påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Tremfya indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Tremfya

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Tremfya vil du få og i så lang tid

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal bruge Tremfya.

Plaque-psoriasis

Voksne

- Dosis er på 100 mg (indholdet i 1 fyldt injektionssprøjte) givet som injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge.

Børn:

- Til børn, der vejer 40 kg eller derover, er dosis på 100 mg (indholdet i 1 fyldt injektionssprøjte) givet som injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.

- Til børn, der vejer under 40 kg, fås der en fyldt pen med 45 mg/0,45 ml.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge.

Psoriasisartrit

- Dosis er på 100 mg (indholdet i 1 fyldt injektionssprøjte) givet som injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge. Nogle patienter vil efter den første dosis få Tremfya hver 4. uge. Lægen vil beslutte, hvor ofte du skal have Tremfya.

Colitis ulcerosa

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Crohns sygdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Senere kan du i samråd med lægen beslutte, at du selv giver injektionen med Tremfya. I så fald vil du få passende undervisning i, hvordan du injicerer Tremfya. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion. Det er vigtigt, at du ikke prøver at injicere selv, før lægen eller sygeplejersken har vist dig, hvordan du skal gøre.

Børn under 18 år bør ikke injicere Tremfya selv. Lægen kan beslutte, at din omsorgsperson kan give Tremfya efter at have modtaget passende undervisning i injektion af Tremfya.

Læs folderen "Brugsanvisning" omhyggeligt før brug for at få detaljerede oplysninger om, hvordan du skal bruge Tremfya. Den medfølger i kartonen.

Hvis du har brugt for meget Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har fået for meget Tremfya, eller hvis du har fået en dosis på et tidligere tidspunkt end planlagt.

Hvis du har glemt at bruge Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har glemt at injicere en dosis af Tremfya.

Hvis du holder op med at bruge Tremfya

Du må ikke holde op med at bruge Tremfya uden først at tale med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tremfya, og fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Mulige alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter) – tegnene eller symptomerne kan inkludere:

- besvær med at trække vejret eller synke
- hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- kraftigt kløende hud med et rødt udslæt eller hævede buler
- besvimelsesfornemmelse, lavt blodtryk eller svimmelhed

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er alle lette til moderate. Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- ledsmerter (artralgi)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet
- hududslæt
- rødme, irritation eller smerter på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer kaldet neutrofiler
- forkølelsessår (herpes simplex)
- svampeinfektion i huden, for eksempel mellem tæerne (f.eks. fodsvamp)
- maveinfluenza (gastroenteritis)
- nældefeber

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende

kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på injektionssprøjtes etiket og på den ydre karton efter EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller misfarvet eller indeholder store partikler. Før brug skal du tage kartonen ud af køleskabet og lade den fyldte injektionssprøjte blive i kartonen, mens den får lov at nå stuetemperatur ved at vente i 30 minutter.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tremfya indeholder:

- Aktivt stof: guselkumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tremfya indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tremfya er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske). Den fås i pakninger, der indeholder en fyldt injektionssprøjte, og i multipakninger med 2 kartoner, der hver indeholder 1 fyldt injektionssprøjte. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**Brugsanvisning
Tremfya
100 mg fyldt injektionssprøjte**



ANORDNING TIL ENGANGSBRUG

Vigtigt

Hvis lægen beslutter, at du eller en plejeperson kan give dig injektionerne med Tremfya derhjemme, skal du have undervisning i, hvordan du klargør og injicerer Tremfya korrekt med den fyldte injektionssprøjte, inden du forsøger at injicere. Forsøg ikke at give dig selv en injektion, før lægen har vist dig, hvordan du skal gøre det.

Hos pædiatriske patienter skal Tremfya gives af en læge eller sygeplejerske eller en omsorgsperson, der har fået vist af lægen, hvordan injektionen skal gives.

Læs denne brugsanvisning, før du bruger Tremfya fyldt injektionssprøjte, og hver gang du får en ny pakning. Der kan være nye oplysninger. Denne vejledning erstatter ikke det at tale med lægen om din medicinske tilstand eller din behandling. Læs også indlægssedlen omhyggeligt inden du begynder din injektion, og diskutér eventuelle spørgsmål, du måtte have med lægen eller sygeplejersken.

Tremfya fyldt injektionssprøjte er beregnet til injektion under huden, ikke i en muskel eller blodåre. Efter injektionen trækkes kanylen tilbage ind i anordningen og låses på plads.



Opbevaring

Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C. **Må ikke** nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale karton for at beskytte mod lys og beskadigelse.

Tremfya og alle andre lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn.

Undlad at omryste den fyldte injektionssprøjte på noget tidspunkt.

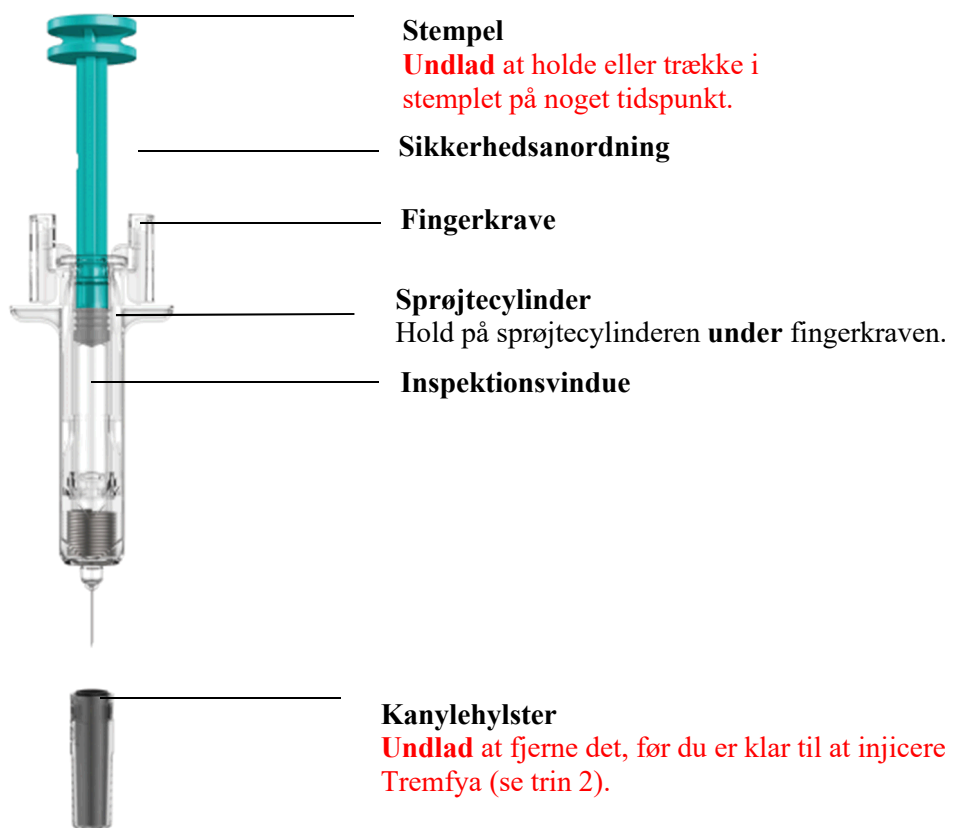


Brug for hjælp?

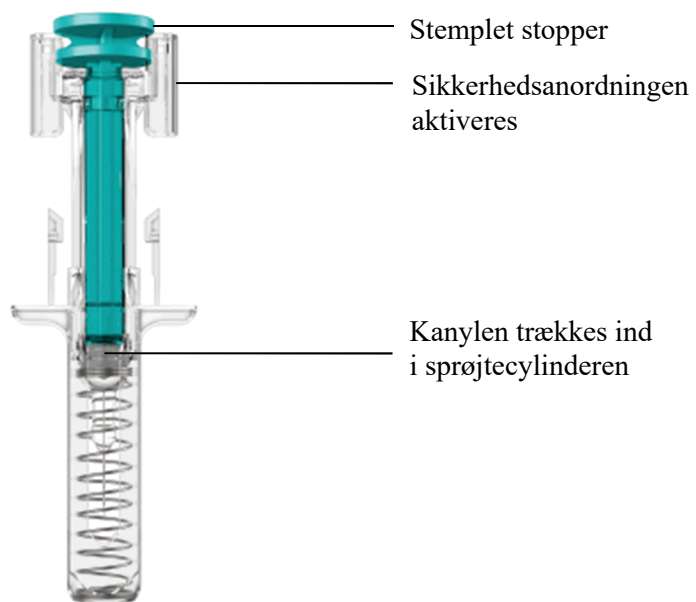
Kontakt lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Hvis du har brug for mere hjælp, eller hvis du har kommentarer, kan du finde kontaktoplysninger til den lokale repræsentant i indlægssedlen.

Beskrivelse af den fyldte injektionssprøjte

Før injektion



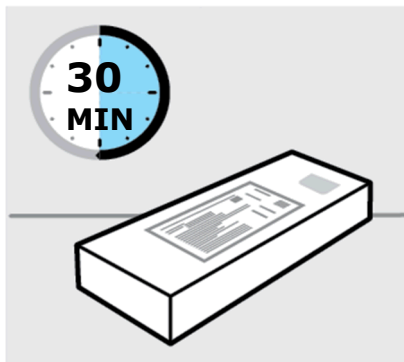
Efter injektion



Du skal bruge følgende:

- **1 spritserviet**
- **1 vatrundel eller gazekompres**
- **1 plaster**
- **1 kanylebeholder** (se trin 3)

1. Gør dig klar til injektionen



Kontrollér kartonen

Tag kartonen med den fyldte injektionssprøjte ud af køleskabet.

Lad den fyldte injektionssprøjte blive i kartonen, og opbevar den på en flade overflade ved stuetemperatur **i mindst 30 minutter** før brug.

Undlad at opvarme den på nogen anden måde.

Kontrollér udløbsdatoen ("EXP") på kartonens bagside.

Undlad at bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Undlad at injicere, hvis perforeringen på kartonen er brudt. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny pakning.



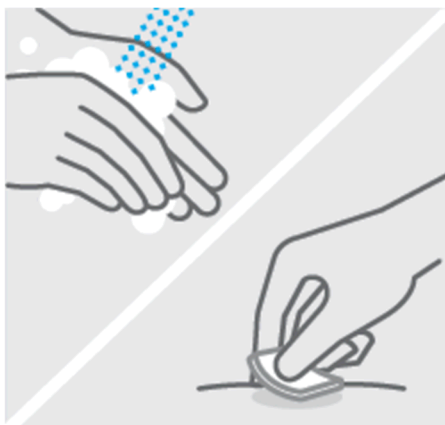
Vælg injektionsstedet

Vælg mellem følgende områder til din injektion:

- **Oversiden af låret** (anbefales).
- Maven under navlen.
Undlad at bruge området 5 centimeter omkring navlen.
- Bagsiden af overarmene (hvis en plejeperson giver dig injektionen).

Undlad at injicere i hud, der er øm, forslået, rød, skællende eller hård.

Undlad at injicere i områder med ar eller strækmærker.

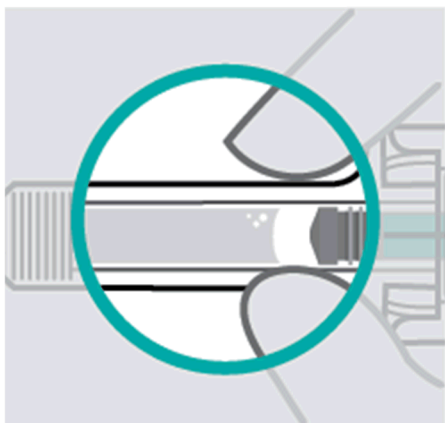


Rengør injektionsstedet

Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.

Aftør det valgte injektionssted med en spritserviet, og lad det tørre.

Undlad at berøre, vifte henover eller puste på injektionsstedet, efter at du har renset det.



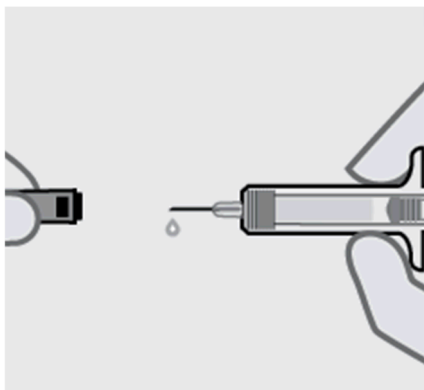
Kontrollér væsken

Tag den fyldte injektionssprøjte ud af kartonen.

Kontrollér væsken i inspektionsvinduet. Den skal være klar til let gul og kan indeholde små hvide eller gennemsigtige partikler. Du kan eventuelt også se en eller flere luftbobler. Dette er normalt.

Undlad at injicere, hvis væsken er uklar eller misfarvet eller har store partikler. Hvis du er i tvivl, kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny pakning.

2. **Injicer Tremfya med den fyldte injektionssprøjte**



Tag kanylehylsteret af

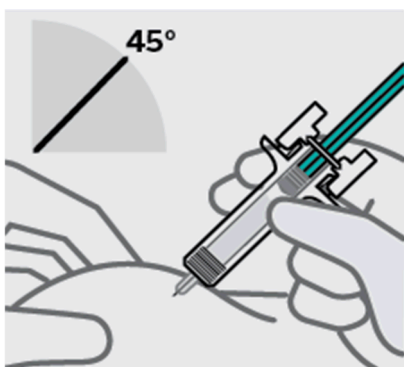
Hold om sprøjtecyllinderen, og træk kanylehylsteret lige af. Det er normalt at se en dråbe væske.

Injicer senest 5 minutter efter at du har fjernet kanylehylsteret.

Undlad at sætte kanylehylsteret på igen, da det kan beskadige kanylen.

Undlad at røre ved kanylen eller lade den røre ved nogen overflade.

Undlad at bruge Tremfya fyldt injektionssprøjte, hvis den har været tabt. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny pakning.



Placer fingrene og indfør kanylen

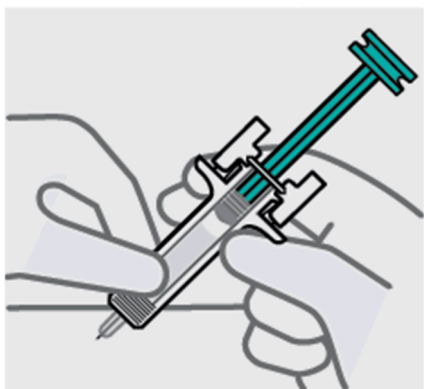
Placer din tommel- pege- og langfinger **direkte under fingerkraven** som vist.

Undlad at berøre stemplet eller området over fingerkraven, da det kan aktivere kanylesikkerhedsanordningen.

Brug din anden hånd til at klemme huden sammen på injektionsstedet. Placer injektionssprøjten i en vinkel på ca. 45 grader i forhold til huden.

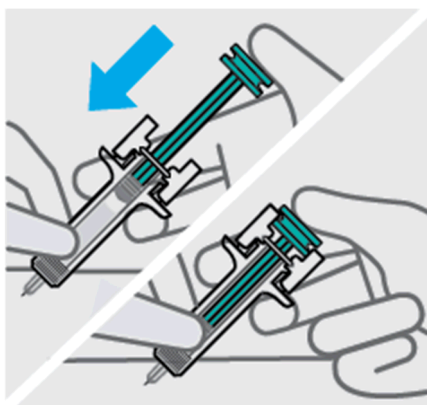
Det er vigtigt at klemme om nok hud til at **injicere under huden** og ikke ind i musklen.

Indfør kanylen med en hurtig bevægelse, som en dartpil.



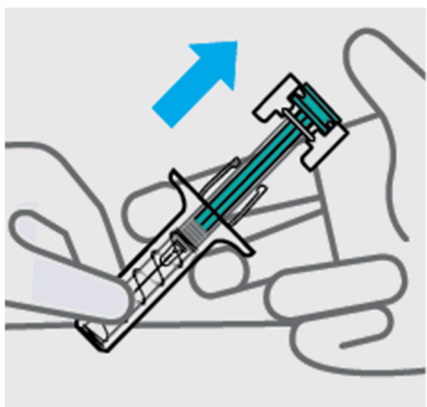
Slip huden, og flyt hånden

Brug din frie hånd til at tage fat om sprøjtecylinderen.



Tryk på stemplet

Placer den modsatte hånds tommelfinger på stemplet, og tryk stemplet **hele vejen ned, indtil det stopper.**



Slip trykket på stemplet

Sikkerhedsanordningen dækker kanylen og låses på plads og fjerner kanylen fra din hud.

3. Efter din injektion

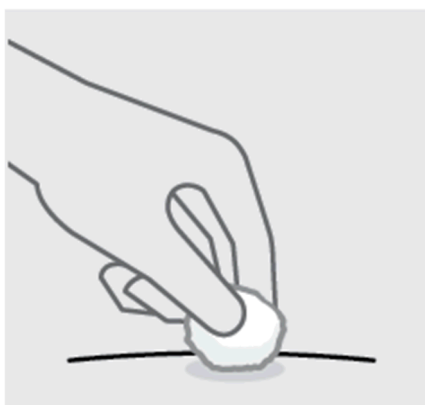


Smid den brugte fyldte injektionssprøjte væk

Læg den brugte injektionssprøjte i en kanylebeholder straks efter brug.

Bortskaf **ikke (smid ikke)** den fyldte injektionssprøjte sammen med husholdningsaffaldet.

Sørg for at bortskaffe beholderen som anvist af lægen eller sygeplejersken, når beholderen er fyldt.



Kontrollér injektionsstedet

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Pres en vatrondel eller gazekompres mod huden, og hold trykket, indtil en eventuel blødning stopper.

Undlad at gnide på injektionsstedet.

Om nødvendigt kan du eventuelt sætte et plaster over injektionsstedet.

Injektionen er nu færdig!

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tremfya 100 mg OnePress injektionsvæske, opløsning i fyldt pen guselkumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya
3. Sådan skal du bruge Tremfya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremfya indeholder det aktive stof guselkumab, som er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof.

Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein, der hedder IL-23, som findes i forhøjede mængder hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Plaque-psoriasis

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær "plaque-psoriasis", som er en betændelsessygdom i huden og neglene.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og neglenes udseende og reducere symptomer som for eksempel skæl, flagedannelse, kløe, smerter og brændende fornemmelse.

Psoriasisartrit

Tremfya anvendes til behandling af en lidelse, der kaldes "psoriasisartrit", som er en betændelsessygdom i leddene, der ofte ledsages af plaque-psoriasis. Hvis du har psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, vil du få Tremfya for at reducere tegn og symptomer på sygdommen. Tremfya kan bruges alene eller sammen med et andet lægemiddel, der hedder methotrexat.

Brug af Tremfya ved psoriasisartrit vil gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, nedsætte hastigheden, hvormed leddenes brusk og knogler beskadiges, og forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter.

Colitis ulcerosa

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær colitis ulcerosa, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved colitis ulcerosa kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder blodig afføring, afføringstrang og -hyppighed, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

Crohns sygdom

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær Crohns sygdom, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved Crohns sygdom kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder diarré, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya

Brug ikke Tremfya

- hvis du er allergisk over for guselkumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tremfya (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for det, skal du spørge lægen til råds, før du bruger Tremfya.
- hvis du har en aktiv infektion, herunder aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tremfya:

- hvis du får behandling for en infektion.
- hvis du har en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage.
- hvis du har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, der har tuberkulose.
- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har symptomer på en infektion (se "Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner" nedenfor).
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination, mens du bliver behandlet med Tremfya.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Tremfya, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Du skal muligvis have taget blodprøver, når du begynder at tage Tremfya, og mens du får det, for at kontrollere, om du har høje niveauer af leverenzymmer. Lægen vil tage stilling til dette. Stigninger i leverenzymmer kan forekomme hyppigere hos patienter, der får Tremfya hver 4. uge, end hos patienter, der får Tremfya hver 8. uge (se "Sådan skal du bruge Tremfya" i punkt 3).

Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner

Tremfya kan potentielt give alvorlige bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og infektioner. Du skal være opmærksom på tegn på disse tilstande, mens du bruger Tremfya.

Tegn eller symptomer på infektioner kan inkludere feber eller influenzalignende symptomer, ømme muskler, hoste, kortåndethed, en brændende fornemmelse ved vandladning eller hyppigere vandladning end sædvanligt, blodigt slim, vægttab, diarré eller mavesmerter, varm, rød eller smertende hud eller sår på kroppen, som er anderledes end din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaktioner er forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, besvær med at synke eller trække vejret, besvimelsesfornemmelse eller svimmelhed eller nældefeber (se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger").

Stop med at bruge Tremfya og fortæl det **straks** til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en alvorlig allergisk reaktion eller en infektion.

Børn og unge

Du må ikke give dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremfya

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller snart skal vaccineres. Der er visse typer vaccine (levende vacciner), du ikke må få, mens du bruger Tremfya.

Graviditet og amning

- Tremfya bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddels virkning på gravide ikke kendes. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Tremfya og i mindst 12 uger efter den sidste dosis af Tremfya. Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Tal med lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med lægen skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Tremfya.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tremfya påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Tremfya indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Tremfya

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Tremfya vil du få og i så lang tid

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal bruge Tremfya.

Plaque-psoriasis

- Dosis er på 100 mg (indholdet i 1 fyldt pen) givet som injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge.

Psoriasisartrit

- Dosis er på 100 mg (indholdet i 1 fyldt pen) givet som injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge. Nogle patienter vil efter den første dosis få Tremfya hver 4. uge. Lægen vil beslutte, hvor ofte du skal have Tremfya.

Colitis ulcerosa

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Crohns sygdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Senere kan du i samråd med lægen beslutte, at du selv giver injektionen med Tremfya. I så fald vil du få passende undervisning i, hvordan du injicerer Tremfya. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion. Det er vigtigt, at du ikke prøver at injicere selv, før lægen eller sygeplejersken har vist dig, hvordan du skal gøre.

Læs folderen "Brugsanvisning" omhyggeligt før brug for at få detaljerede oplysninger om, hvordan du skal bruge Tremfya. Den medfølger i kartonen.

Hvis du har brugt for meget Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har fået for meget Tremfya, eller hvis du har fået en dosis på et tidligere tidspunkt end planlagt.

Hvis du har glemt at bruge Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har glemt at injicere en dosis af Tremfya.

Hvis du holder op med at bruge Tremfya

Du må ikke holde op med at bruge Tremfya uden først at tale med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tremfya, og fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Mulige alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter) – tegnene eller symptomerne kan inkludere:

- besvær med at trække vejret eller synke
- hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- kraftigt kløende hud med et rødt udslæt eller hævede buler
- besvimelsesfornemmelse, lavt blodtryk eller svimmelhed

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er alle lette til moderate. Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- ledsmerter (artralg)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzym i blodet
- hududslæt
- rødme, irritation eller smerter på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer kaldet neutrofiler
- forkølelsessår (herpes simplex)
- svampeinfektion i huden, for eksempel mellem tæerne (f.eks. fodsvamp)
- maveinfluenza (gastroenteritis)
- nældefeber

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den fyldte pens etiket og på den ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller misfarvet eller indeholder store partikler. Før brug skal du tage kartonen ud af køleskabet og lade den fyldte pen blive i kartonen, mens den får lov at nå stuetemperatur ved at vente i 30 minutter.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tremfya indeholder:

- Aktivt stof: guselkumab. Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tremfya indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tremfya er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske). Den fås i pakninger, der indeholder en fyldt pen, og i multipakninger med 2 kartoner, der hver indeholder 1 fyldt pen. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

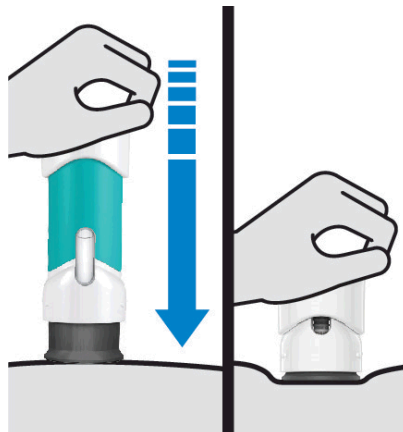
Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**Brugsanvisning
Tremfya
100 mg OnePress fyldt pen**



ANORDNING TIL ENGANGSBRUG

Vigtigt

Hvis lægen beslutter, at du eller en plejeperson kan give dig injektionerne med Tremfya derhjemme, skal du have undervisning i, hvordan du klargør og injicerer Tremfya korrekt med den fyldte pen. Læs denne brugsanvisning, før du bruger Tremfya fyldt pen, og hver gang du får en ny pen. Der kan være nye oplysninger. Denne vejledning erstatter ikke det at tale med lægen om din medicinske tilstand eller din behandling.

Læs også indlægssedlen omhyggeligt inden du begynder din injektion, og diskutér eventuelle spørgsmål, du måtte have med lægen eller sygeplejersken.

Under injektionen skal du trykke håndtaget helt ned, indtil den grønne del ikke længere er synlig, for at injicere den fulde dosis.

UNDLAD AT LØFTE DEN FYLDTE PEN under injektionen. Det vil låse kanylebeskyttelsen, så du ikke får den fulde dosis.



Opbevaring

Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Må ikke nedfryses.

Undlad at omryste den fyldte pen på noget tidspunkt.

Opbevar den fyldte pen i den originale karton for at beskytte mod lys og beskadigelse.

Tremfya og alle andre lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn.



Brug for hjælp?

Kontakt lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Hvis du har brug for mere hjælp, eller hvis du har kommentarer, kan du finde kontaktoplysninger til den lokale repræsentant i indlægssedlen.

Beskrivelse af den fyldte pen

Før brug



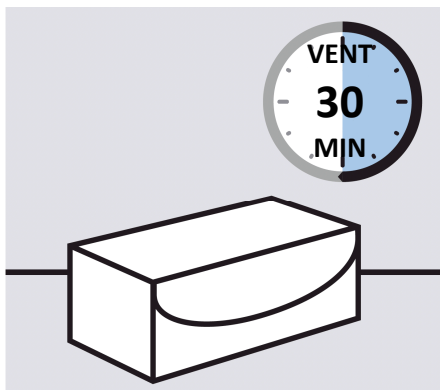
Efter brug



Du skal bruge følgende:

- 1 spritserviet
- 1 vatrondel eller gazekompres
- 1 plaster
- 1 kanylebeholder (se trin 3)

1. Gør dig klar til injektionen

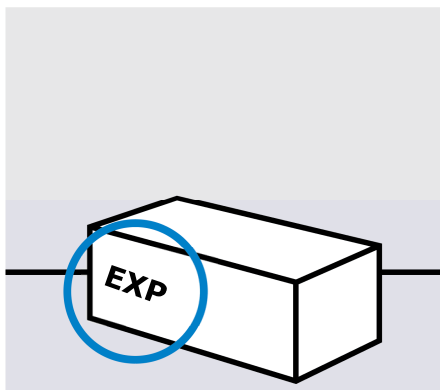


Kontrollér kartonen, og lad Tremfya nå stuetemperatur

Tag kartonen med den fyldte pen ud af køleskabet.

Lad den fyldte pen blive i kartonen, og opbevar den på en flad overflade ved stuetemperatur i **cirka 30 minutter** før brug.

Undlad at opvarme den på nogen anden måde.



Kontrollér udløbsdatoen ("EXP") på kartonen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Undlad at injicere, hvis forseglingen på kartonen er brudt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.



Vælg injektionsstedet

Vælg mellem følgende områder til din injektion:

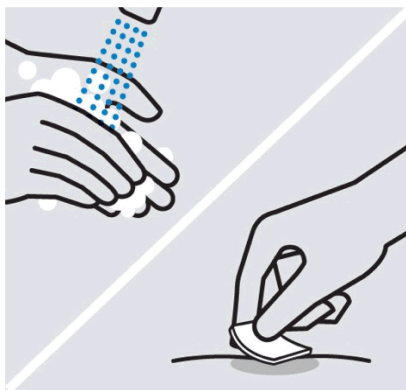
- **Øverste del af låret** (anbefales).
- Maven under navlen.

Undlad at bruge området 5 centimeter omkring navlen.

- Bagsiden af overarmene (hvis en plejeperson giver dig injektionen).

Undlad at injicere i hud, der er øm, forslået, rød, skællende, hård eller har

ar eller strækmærker.



Vask hænder

Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.

Rengør injektionsstedet

Aftør det valgte injektionssted med en spritserviet, og lad det tørre.

Undlad at berøre, vifte henover eller puste på injektionsstedet, efter at du har rensset det.



Kontrollér væsken i vinduet

Tag den fyldte pen ud af kartonen.

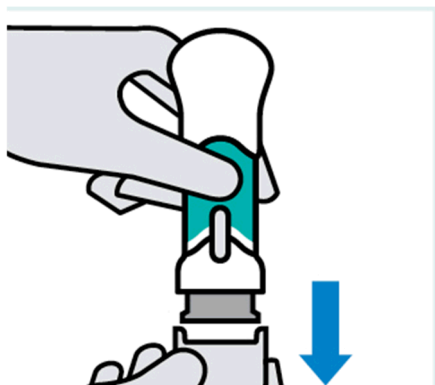
Kontrollér væsken i vinduet. Den skal være klar til let gul og kan indeholde små hvide eller gennemsigtige partikler. Du kan eventuelt også se en eller flere luftbobler. Dette er normalt.

Undlad at injicere, hvis væsken er:

- uklar, eller
- misfarvet, eller
- har store partikler.

Hvis du er i tvivl, skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.

2. Injicer Tremfya med den fyldte pen



Træk den nederste hætte af, når du er klar til at injicere

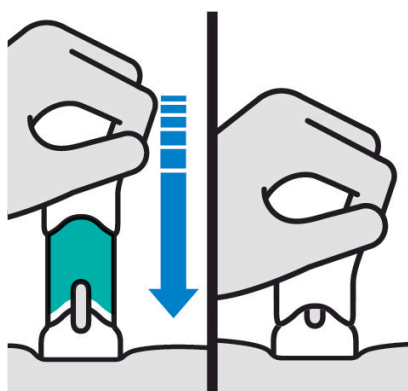
Hold hænderne væk fra kanylebeskyttelsen, når du har fjernet hæppen. Det er normalt at se nogle få dråber væske.

Injicer senest 5 minutter efter at du har fjernet hæppen.

Undlad at sætte hæppen på igen. Det kan beskadige kanylen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis den har været tabt, efter at hæppen er fjernet.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.



Placer pennen vinkelret på huden

Tryk håndtaget hele vejen ned, indtil den grønne del ikke længere er synlig

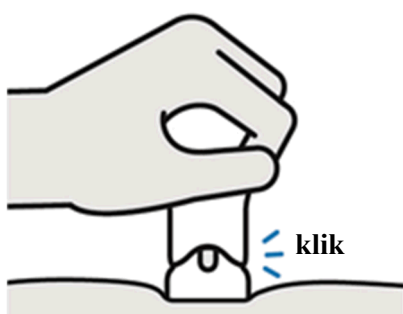
UNDLAD AT LØFTE DEN FYLDTE PEN UNDER INJEKTIONEN!

Det vil låse kanylebeskyttelsen, angivet med et gult bånd, så du ikke får den fulde dosis.

Du kan høre et klik, når injektionen begynder. Bliv ved med at trykke.

Hvis du mærker modstand, skal du blive ved med at trykke. Det er helt normalt.

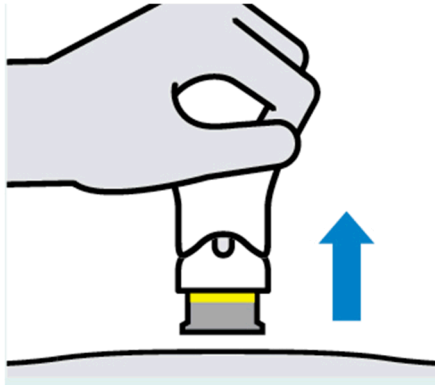
Lægemidlet injiceres, mens du trykker ned. Tryk med en hastighed, der er behagelig for dig.



Bekræft, at injektionen er fuldført

Injektionen er fuldført, når:

- **den grønne del ikke længere er synlig**
- du ikke kan trykke håndtaget længere ned
- du eventuelt hører et klik.

**Løft lige opad**

Det gule bånd angiver, at kanylebeskyttelsen er låst.

3. Efter din injektion



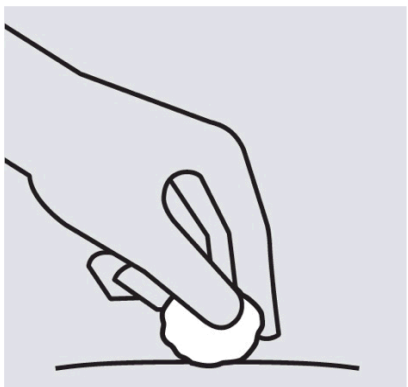
Smid den brugte fyldte pen væk

Læg den brugte fyldte pen i en kanylebeholder straks efter brug.

Sørg for at bortskaffe beholderen som anvist af lægen eller sygeplejersken, når beholderen er fyldt.

Bortskaf **ikke** den fyldte pen sammen med husholdningsaffaldet.

Genbrug **ikke** den brugte beholder til spidse/skarpe genstande.



Kontrollér injektionsstedet

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Pres en vatrondel eller et gazekompres mod huden, og hold trykket, indtil en eventuel blødning stopper.

Undlad at gnide på injektionsstedet.

Om nødvendigt kan du sætte et plaster over injektionsstedet.

Injektionen er nu færdig!

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tremfya 100 mg PushPen injektionsvæske, opløsning i fyldt pen guselkumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya
3. Sådan skal du bruge Tremfya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremfya indeholder det aktive stof guselkumab, som er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof.

Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein, der hedder IL-23, som findes i forhøjede mængder hos patienter med psoriasis, psoriasisartrit, colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Plaque-psoriasis

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær "plaque-psoriasis", som er en betændelsessygdom i huden og neglene.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og neglenes udseende og reducere symptomer som for eksempel skæl, flagedannelse, kløe, smerter og brændende fornemmelse.

Psoriasisartrit

Tremfya anvendes til behandling af en lidelse, der kaldes "psoriasisartrit", som er en betændelsessygdom i leddene, der ofte ledsages af plaque-psoriasis. Hvis du har psoriasisartrit, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, vil du få Tremfya for at reducere tegn og symptomer på sygdommen. Tremfya kan bruges alene eller sammen med et andet lægemiddel, der hedder methotrexat.

Brug af Tremfya ved psoriasisartrit vil gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, nedsætte hastigheden, hvormed leddenes brusk og knogler beskadiges, og forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter.

Colitis ulcerosa

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær colitis ulcerosa, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved colitis ulcerosa kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder blodig afføring, afføringstrang og -hyppighed, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

Crohns sygdom

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær Crohns sygdom, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved Crohns sygdom kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder diarré, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya

Brug ikke Tremfya

- hvis du er allergisk over for guselkumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tremfya (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for det, skal du spørge lægen til råds, før du bruger Tremfya.
- hvis du har en aktiv infektion, herunder aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tremfya:

- hvis du får behandling for en infektion.
- hvis du har en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage.
- hvis du har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, der har tuberkulose.
- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har symptomer på en infektion (se Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner" nedenfor).
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination, mens du bliver behandlet med Tremfya.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Tremfya, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Du skal muligvis have taget blodprøver, når du begynder at tage Tremfya, og mens du får det, for at kontrollere, om du har høje niveauer af leverenzymmer. Lægen vil tage stilling til dette. Stigninger i leverenzymmer kan forekomme hyppigere hos patienter, der får Tremfya hver 4. uge, end hos patienter, der får Tremfya hver 8. uge (se "Sådan skal du bruge Tremfya" i punkt 3).

Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner

Tremfya kan potentielt give alvorlige bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og infektioner. Du skal være opmærksom på tegn på disse tilstande, mens du bruger Tremfya.

Tegn eller symptomer på infektioner kan inkludere feber eller influenzalignende symptomer, ømme muskler, hoste, kortåndethed, en brændende fornemmelse ved vandladning eller hyppigere vandladning end sædvanligt, blodigt slim, vægttab, diarré eller mavesmerter, varm, rød eller smertende hud eller sår på kroppen, som er anderledes end din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaktioner er forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, besvær med at synke eller trække vejret, besvimelsesfornemmelse eller svimmelhed eller nældefeber (se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger").

Stop med at bruge Tremfya og fortæl det **straks** til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en alvorlig allergisk reaktion eller en infektion.

Børn og unge

Du må ikke give dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremfya

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller snart skal vaccineres. Der er visse typer vaccine (levende vacciner), du ikke må få, mens du bruger Tremfya.

Graviditet og amning

- Tremfya bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddels virkning på gravide ikke kendes. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du skal bruge sikker prævention, mens du bruger Tremfya og i mindst 12 uger efter den sidste dosis af Tremfya. Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.
- Tal med lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med lægen skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Tremfya.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tremfya påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Tremfya indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg polysorbat 80 pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Tremfya

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Tremfya vil du få og i så lang tid

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal bruge Tremfya.

Plaque-psoriasis

- Dosis er på 100 mg (indholdet i 1 fyldt pen) givet som injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge.

Psoriasisartrit

- Dosis er på 100 mg (indholdet i 1 fyldt pen) givet som injektion under huden (subkutan injektion). Den gives til dig af lægen eller sygeplejersken.
- Efter den første dosis skal du have den næste dosis 4 uger senere og dernæst hver 8. uge. Nogle patienter vil efter den første dosis få Tremfya hver 4. uge. Lægen vil beslutte, hvor ofte du skal have Tremfya.

Colitis ulcerosa

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Crohns sygdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Senere kan du i samråd med lægen beslutte, at du selv giver injektionen med Tremfya. I så fald vil du få passende undervisning i, hvordan du injicerer Tremfya. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion. Det er vigtigt, at du ikke prøver at injicere selv, før lægen eller sygeplejersken har vist dig, hvordan du skal gøre.

Læs folderen "Brugsanvisning" omhyggeligt før brug for at få detaljerede oplysninger om, hvordan du skal bruge Tremfya. Den medfølger i kartonen.

Hvis du har brugt for meget Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har fået for meget Tremfya, eller hvis du har fået en dosis på et tidligere tidspunkt end planlagt.

Hvis du har glemt at bruge Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har glemt at injicere en dosis af Tremfya.

Hvis du holder op med at bruge Tremfya

Du må ikke holde op med at bruge Tremfya uden først at tale med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tremfya, og fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Mulige alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter) – tegnene eller symptomerne kan inkludere:

- besvær med at trække vejret eller synke
- hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- kraftigt kløende hud med et rødt udslæt eller hævede buler
- besvimelsesfornemmelse, lavt blodtryk eller svimmelhed

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er alle lette til moderate. Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- ledsmerter (artralgi)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet
- hududslæt
- rødme, irritation eller smerter på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer kaldet neutrofiler
- forkølelsessår (herpes simplex)
- svampeinfektion i huden, for eksempel mellem tæerne (f.eks. fodsvamp)
- maveinfluenza (gastroenteritis)
- nældefeber

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den fyldte pens etiket og på den ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller misfarvet eller indeholder store partikler. Før brug skal du tage kartonen ud af køleskabet og lade den fyldte pen blive i kartonen, mens den får lov at nå stuetemperatur ved at vente i 30 minutter.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tremfya indeholder:

- Aktivt stof: guselkumab. Hver fyldt pen indeholder 100 mg guselkumab i 1 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tremfya indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tremfya er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske). Den fås i pakninger, der indeholder en fyldt pen, og i multipakninger med 2 kartoner, der hver indeholder 1 fyldt pen. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

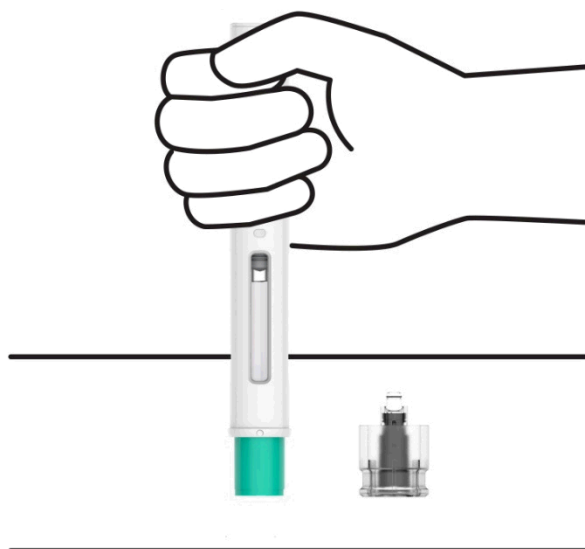
Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**Brugsanvisning
Tremfya
100 mg PushPen fyldt pen**



ANORDNING TIL ENGANGSBRUG

Vigtigt

Tremfya udleveres i en fyldt pen til engangsbrug, der indeholder én dosis på 100 mg.

Hvis lægen beslutter, at du eller en plejeperson kan give dig injektionerne med Tremfya derhjemme, skal du have undervisning i, hvordan du klargør og injicerer Tremfya korrekt med den fyldte pen.

Læs denne brugsanvisning, før du bruger Tremfya fyldt pen, og hver gang du får en ny pen. Der kan være nye oplysninger. Denne vejledning erstatter ikke det at tale med lægen om din medicinske tilstand eller din behandling. Læs også indlægssedlen omhyggeligt inden du begynder din injektion, og diskutér eventuelle spørgsmål, du måtte have med lægen eller sygeplejersken.

Hver fyldt pen med Tremfya må kun anvendes én gang. Bortskaf den fyldte pen (se trin 4) efter brug af én dosis, også selvom der stadig er lægemiddel tilbage i den. Du må ikke genbruge den fyldte pen.



Opbevaring

Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Må ikke nedfryses.

Undlad at omryste den fyldte pen.

Opbevar den fyldte pen i den originale karton for at beskytte mod lys og beskadigelse.

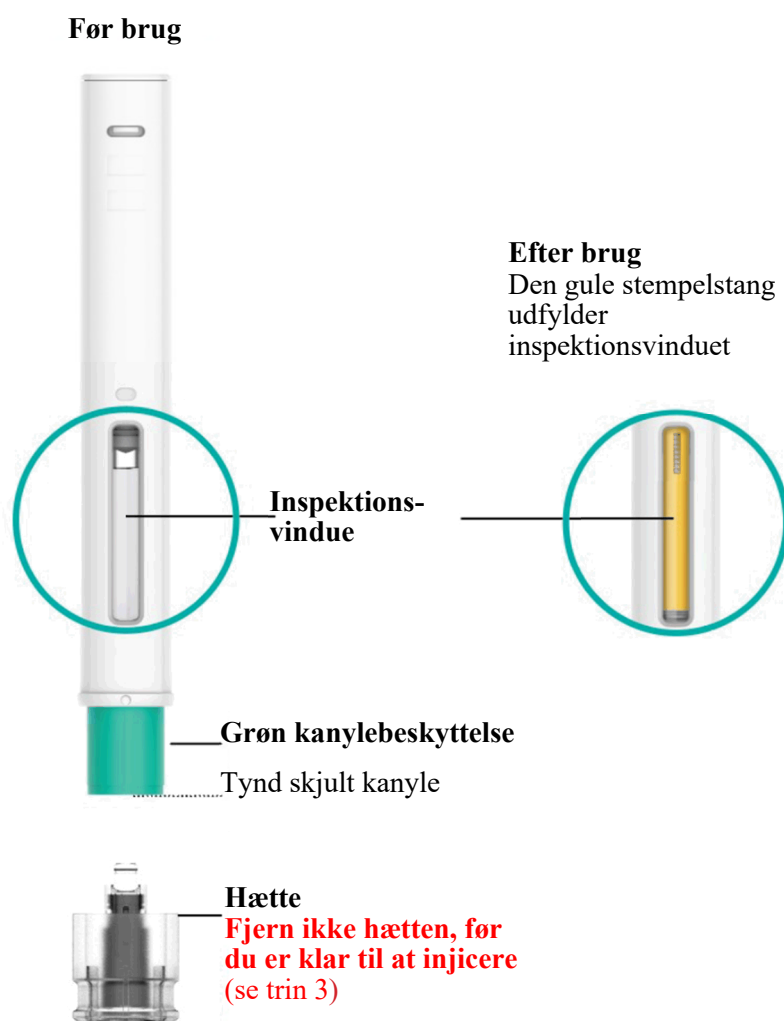
Tremfya og alle andre lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn.



Brug for hjælp?

Kontakt lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Hvis du har brug for mere hjælp, eller hvis du har kommentarer, kan du finde kontaktoplysninger til den lokale repræsentant i indlægssedlen.

Beskrivelse af den fyldte pen



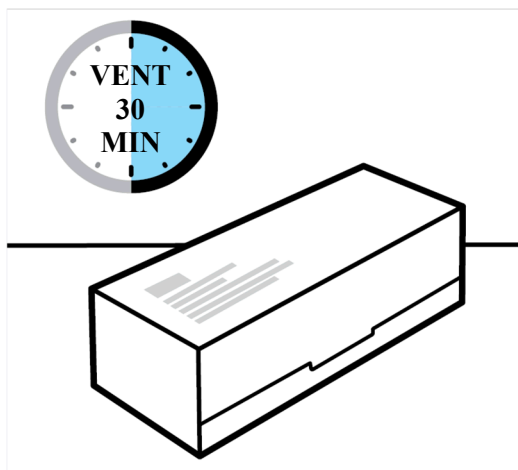
Du skal bruge følgende:

- 1 fyldt pen

Medfølger ikke i kartonen:

- Spritservietter
- Vatrundeller eller gazekompresser
- Plastre
- Kanylebeholder (se trin 4)

1. Gør klar



Lad Tremfya opnå stuetemperatur

Tag kartonen ud af køleskabet, og lad kartonen stå på en flad overflade ved stuetemperatur i cirka **30 minutter** før brug.

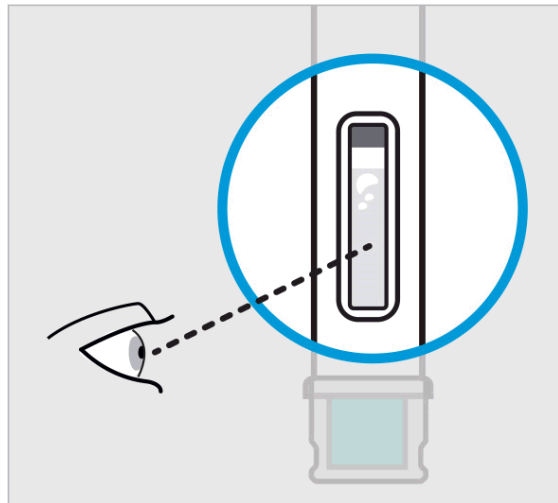
Undlad at opvarme den fyldte pen på nogen anden måde.

Kontrollér udløbsdatoen ("EXP") på kartonen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis forseglingen på kartonen er brudt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.

2. Gør dig klar til injektionen



Kontrollér, at væsken er klar til let gul

Tag den fyldte pen ud af kartonen.

Kontrollér væsken i inspektionsvinduet. Den skal være klar til let gul og kan indeholde bittesmå hvide eller klare partikler. Du kan også se luftbobler.

Dette er normalt.

Undlad at injicere, hvis væsken er:

- Uklar eller
- Misfarvet eller
- Indeholder store partikler

Hvis du er i tvivl, kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.

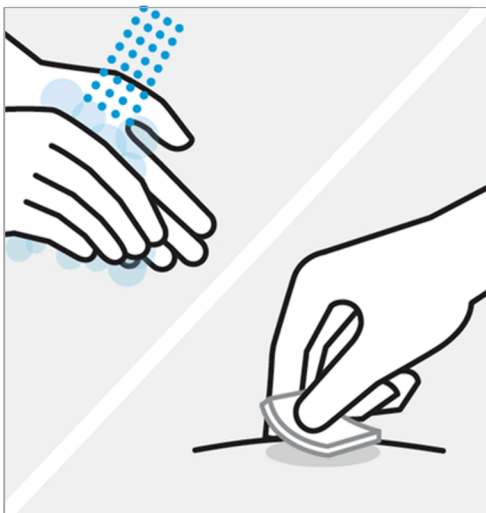


Vælg injektionsstedet

Vælg mellem følgende områder til din injektion:

- Forsiden af låret
- Nederste del af maven (nedre abdomen)
Undlad at bruge området 5 centimeter omkring navlen
- Bagsiden af overarmene (hvis en plejeperson giver dig injektionen)

Undlad at injicere i hud, der er øm, forslået, rød, skællende, tyk eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.



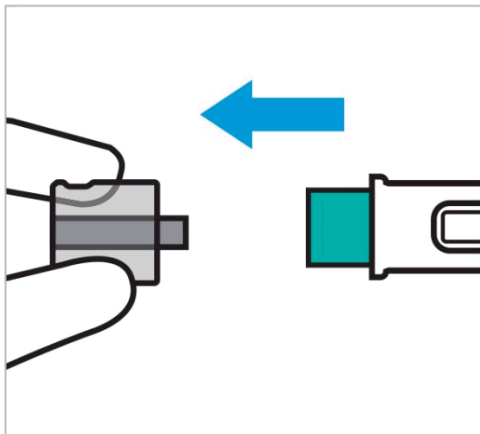
Vask hænder og rengør injektionsstedet

Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.

Aftør det valgte injektionssted med en spritserviet, og lad det tørre.

Undlad at berøre, vifte henover eller puste på injektionsstedet, efter at du har renset det.

3. Injicer Tremfya med den fyldte pen



Tag hættten af, når du er klar til at injicere

Rør ikke ved den grønne kanylebeskyttelse!
Det kan starte injektionen, og du vil ikke få dosen.

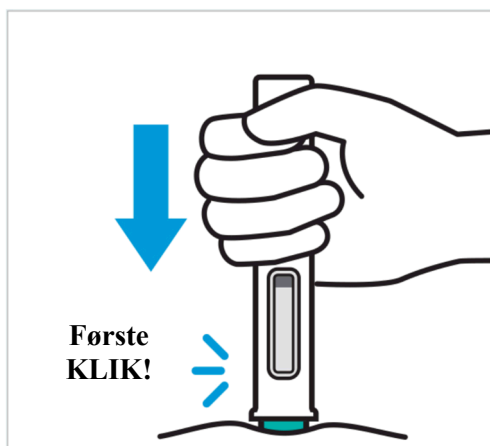
Træk hættten lige af. Det er normalt at se et par dråber væske.

Injicer Tremfya senest 5 minutter efter at du har fjernet hættten.

Undlad at sætte hættten på igen, da det kan beskadige kanylen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis den har været tabt, efter at hættten er fjernet.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.



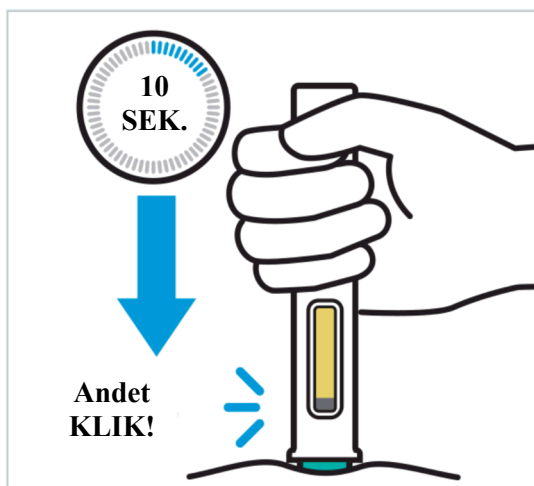
Anbring den fyldte pen ret oven på injektionsstedet, og tryk den fyldte pen ned og hold den der

Undlad at løfte den fyldte pen under injektionen!
Hvis du gør det, vil den grønne kanylebeskyttelse blive låst, og du vil ikke få den fulde dosis.

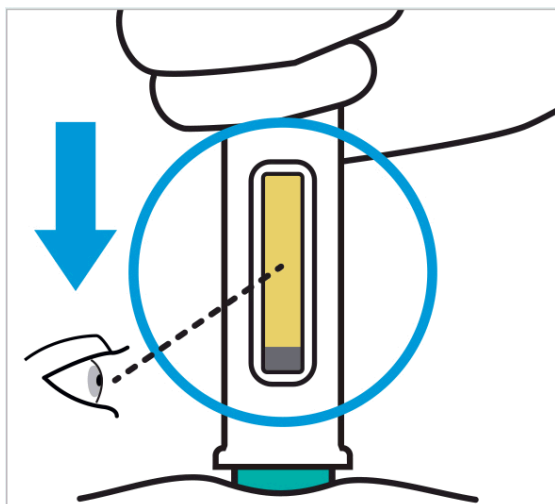
Anbring den fyldte pen ret oven på injektionsstedet med den grønne kanylebeskyttelse mod huden og inspektionsvinduet mod dig selv.

Tryk den fyldte pen ned, og bliv ved med at holde den ned mod huden.

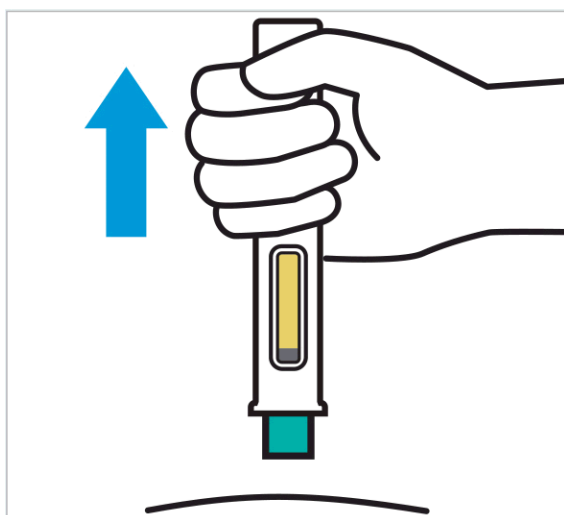
Du vil høre det første klik.



Bliv ved med at holde den fyldte pen godt ned mod huden i omkring 10 sekunder, indtil du hører det andet klik
Du er næsten færdig.



Bliv ved med at holde den godt ned mod huden, og kontrollér, at injektionen er fuldført
Injektionen er fuldført, når den gule stempelstang stopper med at bevæge sig og udfylder inspektionsvinduet.



Løft pennen lige op

4. Efter din injektion



Kontrollér injektionsstedet

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Pres forsigtigt en vatrondel eller gazeekompres over injektionsstedet, indtil en eventuel blødning stopper.

Undlad at gnide på injektionsstedet. Om nødvendigt kan du sætte et plaster over injektionsstedet. Injektionen er nu færdig!



Smid den brugte fyldte pen og hættten væk

Læg den brugte fyldte pen og hættten i en kanylebeholder straks efter brug.

Sørg for at bortskaffe beholderen som anvist af lægen eller sygeplejersken, når beholderen er fyldt.

Bortskaf **ikke** (smid ikke) den fyldte pen sammen med husholdningsaffaldet.

Genbrug **ikke** den brugte kanylebeholder.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte guselkumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya
3. Sådan skal du bruge Tremfya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremfya indeholder det aktive stof guselkumab, som er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof.

Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein, der hedder IL-23, som findes i forhøjede mængder hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær colitis ulcerosa, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved colitis ulcerosa kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder blodig afføring, afføringstræng og -hyppighed, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

Crohns sygdom

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær Crohns sygdom, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved Crohns sygdom kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder diarré, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya

Brug ikke Tremfya

- hvis du er allergisk over for guselkumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tremfya (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for det, skal du spørge lægen til råds, før du bruger Tremfya.
- hvis du har en aktiv infektion, herunder aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tremfya:

- hvis du får behandling for en infektion.
- hvis du har en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage.
- hvis du har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, der har tuberkulose.
- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har symptomer på en infektion (se "Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner" nedenfor).
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination, mens du bliver behandlet med Tremfya.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Tremfya, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Du skal muligvis have taget blodprøver, når du begynder at tage Tremfya, og mens du får det, for at kontrollere, om du har høje niveauer af leverenzymen. Lægen vil tage stilling til dette. Stigninger i leverenzymen kan forekomme hyppigere hos patienter, der får Tremfya hver 4. uge, end hos patienter, der får Tremfya hver 8. uge (se "Sådan skal du bruge Tremfya" i punkt 3).

Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner

Tremfya kan potentielt give alvorlige bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og infektioner. Du skal være opmærksom på tegn på disse tilstande, mens du bruger Tremfya.

Tegn eller symptomer på infektioner kan inkludere feber eller influenzalignende symptomer, ømme muskler, hoste, kortåndethed, en brændende fornemmelse ved vandladning eller hyppigere vandladning end sædvanligt, blodigt slim, vægttab, diarré eller mavesmerter, varm, rød eller smertende hud eller sår på kroppen.

Alvorlige allergiske reaktioner er forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, besvær med at synke eller trække vejret, besvimelsesfornemmelse eller svimmelhed eller nældefeber, (se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger").

Stop med at bruge Tremfya og fortæl det **straks** til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en alvorlig allergisk reaktion eller en infektion.

Børn og unge

Du må ikke give dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremfya

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller snart skal vaccineres. Der er visse typer vaccine (levende vacciner), du ikke må få, mens du bruger Tremfya.

Graviditet og amning

- Tremfya bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddels virkning på gravide ikke kendes. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du

skal bruge sikker prævention, mens du bruger Tremfya og i mindst 12 uger efter den sidste dosis af Tremfya. Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.

- Tal med lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med lægen skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Tremfya.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tremfya påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Tremfya indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 1 mg polysorbat 80 pr. fyldt injektionssprøjte, svarende til 0,5 mg/ml.

Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Tremfya

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Tremfya vil du få og i så lang tid

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal bruge Tremfya.

Colitis ulcerosa

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Crohns sygdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Senere kan du i samråd med lægen beslutte, at du selv giver injektionen med Tremfya. I så fald vil du få passende undervisning i, hvordan du injicerer Tremfya. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion. Det er vigtigt, at du ikke prøver at injicere selv, før lægen eller sygeplejersken har vist dig, hvordan du skal gøre.

Læs folderen "Brugsanvisning" omhyggeligt før brug for at få detaljerede oplysninger om, hvordan du skal bruge Tremfya. Den medfølger i kartonen.

Hvis du har brugt for meget Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har fået for meget Tremfya, eller hvis du har fået en dosis på et tidligere tidspunkt end planlagt.

Hvis du har glemt at bruge Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har glemt at injicere en dosis af Tremfya.

Hvis du holder op med at bruge Tremfya

Du må ikke holde op med at bruge Tremfya uden først at tale med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tremfya, og fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Mulige alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter) – tegnene eller symptomerne kan inkludere:

- besvær med at trække vejret eller synke
- hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- kraftigt kløende hud med et rødt udslæt eller hævede buler
- besvimelsesfornemmelse, lavt blodtryk eller svimmelhed

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er alle lette til moderate. Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- ledsmerter (artralg)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzymen i blodet
- hududslæt
- rødme, irritation eller smerter på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer kaldet neutrofiler
- forkølelsessår (herpes simplex)
- svampeinfektion i huden, for eksempel mellem tærne (f.eks. fodsvamp)
- maveinfluenza (gastroenteritis)

- nældefeber

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på injektionssprøjtes etiket og på den ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller misfarvet eller indeholder store partikler. Før brug skal du tage kartonen ud af køleskabet og lade den fyldte injektionssprøjte blive i kartonen, mens den får lov at nå stuetemperatur ved at vente i 30 minutter.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tremfya indeholder:

- Aktivt stof: guselkumab. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tremfya indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tremfya er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske). Den fås i pakninger, der indeholder en fyldt injektionssprøjte, og i multipakninger med 2 kartoner, der hver indeholder 1 fyldt injektionssprøjte. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**Brugsanvisning
Tremfya
200 mg fyldt injektionssprøjte**



ANORDNING TIL ENGANGSBRUG

Vigtigt

Tremfya udleveres i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, der indeholder én dosis på 200 mg.

Din læge vil fortælle dig, om du skal bruge 1 eller 2 fyldte injektionssprøjter.

Hvis lægen beslutter, at du eller en plejeperson kan give dig injektionerne med Tremfya derhjemme, skal du have undervisning i, hvordan du klargøre og injicerer Tremfya korrekt med den fyldte injektionssprøjte.

Læs denne brugsanvisning, før du bruger Tremfya fyldt injektionssprøjte, og hver gang du får en ny pakning. Der kan være nye oplysninger. Denne vejledning erstatter ikke det at tale med lægen om din medicinske tilstand eller din behandling. Læs også indlægssedlen omhyggeligt inden du begynder din injektion, og diskutér eventuelle spørgsmål, du måtte have med lægen eller sygeplejersken.

Hver fyldt injektionssprøjte med Tremfya må kun anvendes én gang. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte (se trin 4) efter brug af én dosis, også selvom der stadig er lægemiddel tilbage i den. Du må ikke genbruge Tremfya fyldt injektionssprøjte.

Tremfya fyldt injektionssprøjte er beregnet til injektion under huden, ikke i en muskel eller blodåre. Efter injektionen trækkes kanylen tilbage ind i anordningen og låses på plads.



Opbevaring

Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Må ikke nedfryses.

Den fyldte injektionssprøjte **må ikke omrystes**.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale karton for at beskytte mod lys og beskadigelse.

Tremfya og alle andre lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn.

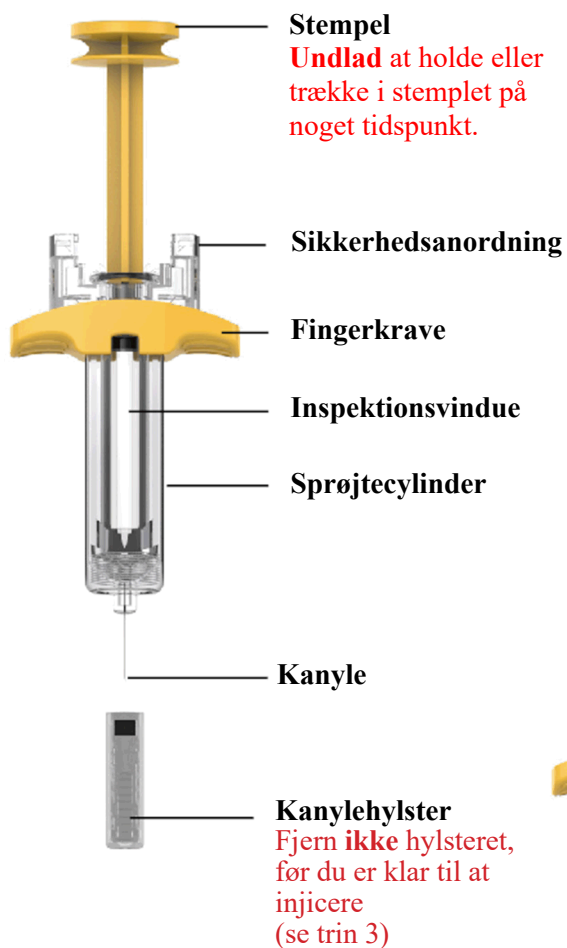


Brug for hjælp?

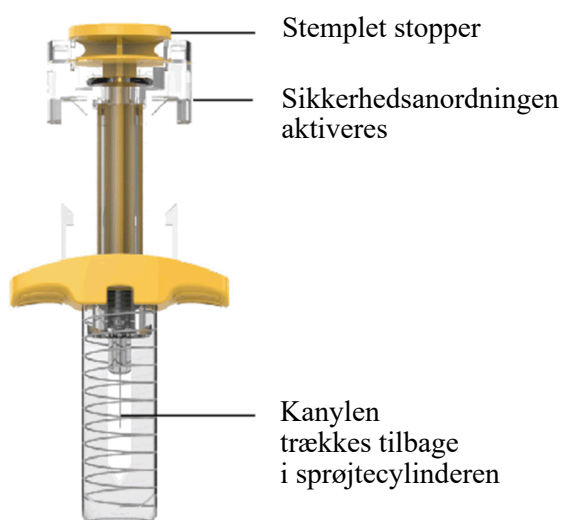
Kontakt lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Hvis du har brug for mere hjælp, eller hvis du har kommentarer, kan du finde kontaktoplysninger til den lokale repræsentant i indlægssedlen.

Beskrivelse af den fyldte injektionssprøjte

Før injektion



Efter brug



Du skal bruge:

- 1 eller 2 fyldte injektionssprøjter baseret på den dosis, din læge har ordineret

Medfølger ikke i kartonen:

- Spritservietter
- Vatrundeller eller gaze kompresser
- Plastre
- Kanylebeholder (se trin 4)

1. Gør dig klar

200 mg 1 fyldt injektions- sprøjte	
400 mg 2 fyldte injektions- sprøjter	

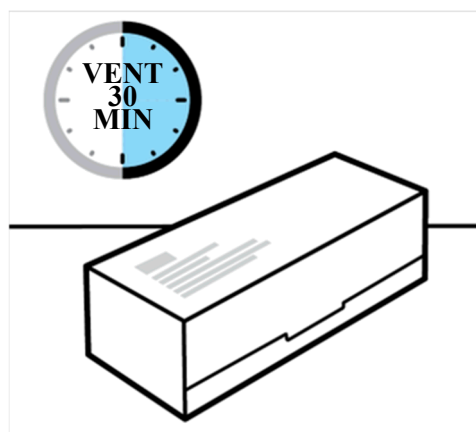
Kontrollér din dosis for at se, om du har brug for 1 eller 2 fyldte injektionssprøjter og inspicér kartonen/kartonerne

Tag kartonen med de(n) fyldte injektionssprøjte(r) ud af køleskabet.

Kontrollér udløbsdatoen ("EXP").

Undlad at bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis forseglingen på kartonen er brudt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt injektionssprøjte.

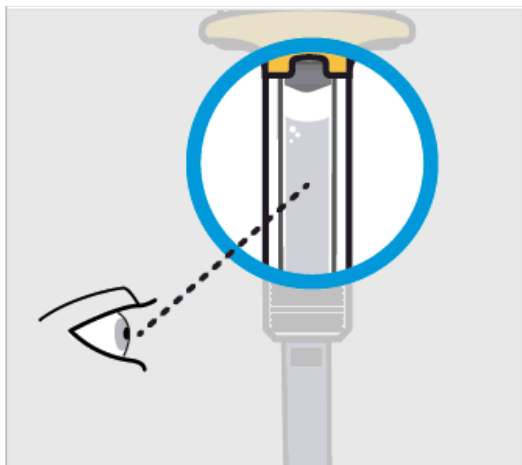


Lad Tremfya opnå stuetemperatur

Lad kartonen stå på en flad overflade ved stuetemperatur i cirka **30 minutter** før brug.

Undlad at opvarme de(n) fyldte injektionssprøjte(r) på nogen anden måde.

2. Gør dig klar til injektionen



Kontrollér at væsken er klar til let gul

Tag den fyldte injektionssprøjte ud af kartonen.

Kontrollér væsken i inspektionsvinduet. Den skal være klar til let gul og kan indeholde bittesmå hvide eller klare partikler. Du kan også se luftbobler. Dette er normalt.

Undlad at injicere, hvis væsken er:

- Uklar eller
- Misfarvet eller
- Indeholder store partikler

Brug **ikke** den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt.

Hvis du er i tvivl, kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt injektionssprøjte.



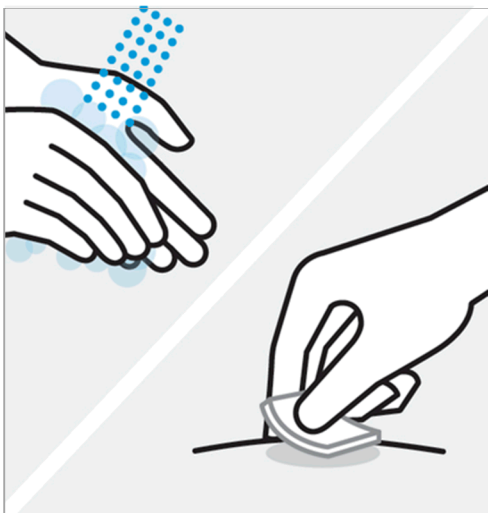
Vælg injektionsstedet

Vælg mellem følgende områder til din injektion:

- Forsiden af låret
- Nederste del af maven (nedre abdomen)
Undlad at bruge området 5 centimeter omkring navlen
- Bagsiden af overarmene (hvis en plejeperson giver dig injektionen)

Hvis du har brug for 2 injektioner for at fuldføre din dosis, så vælg forskellige områder eller sørg for at der er mindst 5 centimeter mellem injektionsstederne.

Undlad at injicere i hud, der er øm, forslået, rød, skællende, tyk eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.

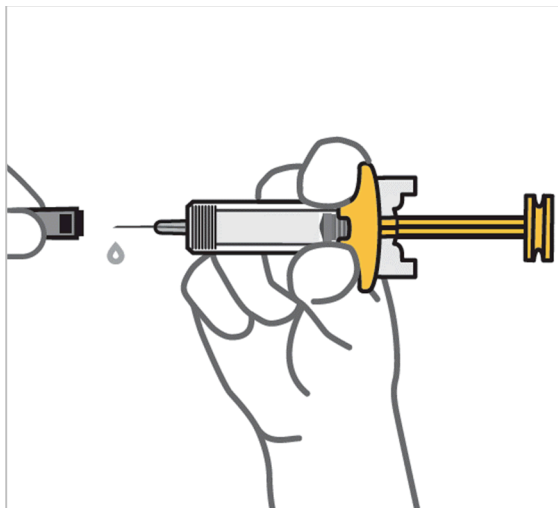
**Vask hænder og rengør injektionsstedet**

Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.

Aftør det valgte injektionssted med en spritserviet, og lad det tørre.

Undlad at berøre, vifte henover eller puste på injektionsstedet, efter at du har rensset det.

3. Injicer Tremfya med den fyldte injektionssprøjte



Tag kanylehylsteret af, når du er klar til at injicere

Hold om sprøjtecyklinderen, og træk kanylehylsteret lige af.

Det er normalt at se et par dråber væske.

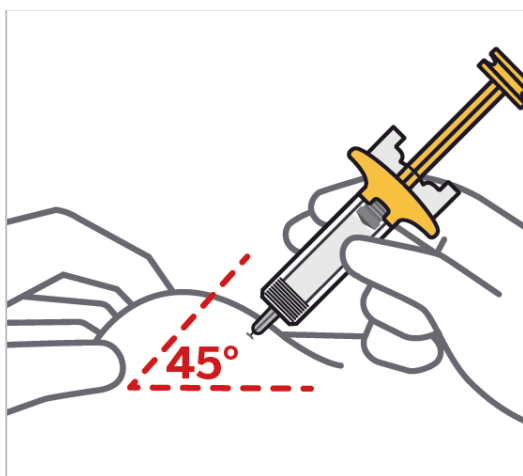
Injicer Tremfya senest 5 minutter efter at du har fjernet kanylehylsteret.

Undlad at sætte kanylehylsteret på igen, da det kan beskadige kanylen eller medføre en nålestikskade.

Undlad at røre ved kanylen eller lade den røre ved nogen overflade.

Undlad at bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt. Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny injektionssprøjte.

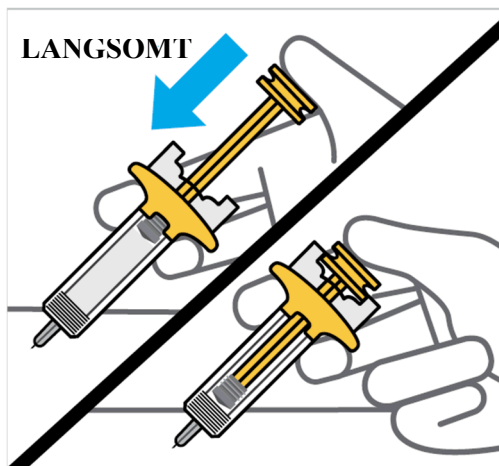
Undlad at holde eller trække i stemplet på noget tidspunkt.



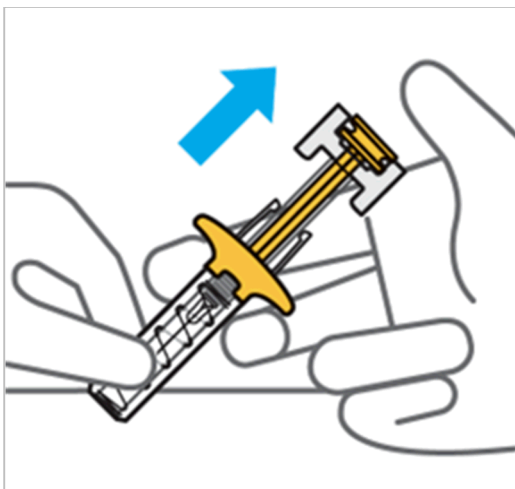
Klem sammen om injektionsstedet, og indfør kanylen i en vinkel på cirka 45 grader

Det er vigtigt at klemme om nok hud til at injicere under huden og ikke ind i musklen.

Indfør kanylen med en hurtig bevægelse, næsten som var det en dartpil.



Tryk langsomt stemplet helt i bund, indtil det stopper, for at injicere al væsken.
 Du vil føle en vis modstand, når du trykker på stemplet. Dette er normalt.



Slip trykket på stemplet for at fjerne kanylen fra huden

Kanylen trækker sig tilbage i cylinderen og låses på plads.

Hvis din ordinerede dosis kræver to injektioner, gentag da trin 2 til 4 med den anden fyldte injektionssprøjte.

4. Efter din injektion



Kontrollér injektionsstedet

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Pres forsigtigt en vatrondel eller gazekompres over injektionsstedet, indtil en eventuel blødning stopper.

Undlad at gnide på injektionsstedet. Om nødvendigt kan du sætte et plaster over injektionsstedet. Injektionen er nu færdig!



Smid den brugte fyldte injektionssprøjte væk

Læg den brugte injektionssprøjte i en kanylebeholder straks efter brug.

Sørg for at bortskaffe beholderen som anvist af lægen eller sygeplejersken, når beholderen er fyldt.

Bortskaf **ikke** (smid ikke) den fyldte injektionssprøjte sammen med husholdningsaffaldet.

Genbrug **ikke** den brugte kanylebeholder.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tremfya 200 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen guselkumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya
3. Sådan skal du bruge Tremfya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremfya indeholder det aktive stof guselkumab, som er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof.

Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein, der hedder IL-23, som findes i forhøjede mængder hos patienter med colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær colitis ulcerosa, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved colitis ulcerosa kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder blodig afføring, afføringstrang og -hyppighed, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

Crohns sygdom

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær Crohns sygdom, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved Crohns sygdom kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder diarré, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale daglige aktiviteter og reducere træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya

Brug ikke Tremfya

- hvis du er allergisk over for guselkumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tremfya (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for det, skal du spørge lægen til råds, før du bruger Tremfya.
- hvis du har en aktiv infektion, herunder aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tremfya:

- hvis du får behandling for en infektion.
- hvis du har en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage.
- hvis du har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, der har tuberkulose.
- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har symptomer på en infektion (se "Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner" nedenfor).
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination, mens du bliver behandlet med Tremfya.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Tremfya, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Du skal muligvis have taget blodprøver, når du begynder at tage Tremfya, og mens du får det, for at kontrollere, om du har høje niveauer af leverenzymen. Lægen vil tage stilling til dette. Stigninger i leverenzymen kan forekomme hyppigere hos patienter, der får Tremfya hver 4. uge, end hos patienter, der får Tremfya hver 8. uge (se "Sådan skal du bruge Tremfya" i punkt 3).

Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner

Tremfya kan potentielt give alvorlige bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og infektioner. Du skal være opmærksom på tegn på disse tilstande, mens du bruger Tremfya.

Tegn eller symptomer på infektioner kan inkludere feber eller influenzalignende symptomer, ømme muskler, hoste, kortåndethed, en brændende fornemmelse ved vandladning eller hyppigere vandladning end sædvanligt, blodigt slim, vægttab, diarré eller mavesmerter, varm, rød eller smertende hud eller sår på kroppen.

Alvorlige allergiske reaktioner er forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, besvær med at synke eller trække vejret, besvimelsesfornemmelse eller svimmelhed eller nældefeber (se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger").

Stop med at bruge Tremfya og fortæl det **straks** til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en alvorlig allergisk reaktion eller en infektion.

Børn og unge

Du må ikke give dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremfya

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet,

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller snart skal vaccineres. Der er visse typer vaccine (levende vacciner), du ikke må få, mens du bruger Tremfya.

Graviditet og amning

- Tremfya bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddels virkning på gravide ikke kendes. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du

skal bruge sikker prævention, mens du bruger Tremfya og i mindst 12 uger efter den sidste dosis af Tremfya. Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.

- Tal med lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med lægen skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Tremfya.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tremfya påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Tremfya indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 1 mg polysorbat 80 pr. fyldt pen, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Tremfya

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Så meget Tremfya vil du få og i så lang tid

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal bruge Tremfya.

Colitis ulcerosa

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Crohns sygdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Senere kan du i samråd med lægen beslutte, at du selv giver injektionen med Tremfya. I så fald vil du få passende undervisning i, hvordan du injicerer Tremfya. Tal med lægen eller sygeplejersken, hvis du har spørgsmål i forbindelse med at give dig selv en injektion. Det er vigtigt, at du ikke prøver at injicere selv, før lægen eller sygeplejersken har vist dig, hvordan du skal gøre.

Læs folderen "Brugsanvisning" omhyggeligt før brug for at få detaljerede oplysninger om, hvordan du skal bruge Tremfya. Den medfølger i kartonen.

Hvis du har brugt for meget Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har fået for meget Tremfya, eller hvis du har fået en dosis på et tidligere tidspunkt end planlagt.

Hvis du har glemt at bruge Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har glemt at injicere en dosis af Tremfya.

Hvis du holder op med at bruge Tremfya

Du må ikke holde op med at bruge Tremfya uden først at tale med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tremfya, og fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Mulige alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter) – tegnene eller symptomerne kan inkludere:

- besvær med at trække vejret eller synke
- hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- kraftigt kløende hud med et rødt udslæt eller hævede buler
- besvimelsesfornemmelse, lavt blodtryk eller svimmelhed

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er alle lette til moderate. Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis en af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- ledsmerter (artralgia)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzymen i blodet
- hududslæt
- rødme, irritation eller smerter på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer kaldet neutrofiler
- forkølelssår (herpes simplex)
- svampeinfektion i huden, for eksempel mellem tærne (f.eks. fodsvamp)
- maveinfluenza (gastroenteritis)

- nældefeber

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på den fyldte pens etiket og på den ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller misfarvet eller indeholder store partikler. Før brug skal du tage kartonen ud af køleskabet og lade den fyldte pen blive i kartonen, mens den får lov at nå stuetemperatur ved at vente i 30 minutter.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug. Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tremfya indeholder:

- Aktivt stof: guselkumab. Hver fyldt pen indeholder 200 mg guselkumab i 2 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tremfya indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tremfya er en klar, farveløs til lys gul injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske). Den fås i pakninger, der indeholder en fyldt pen, og i multipakninger med 2 kartoner, der hver indeholder 1 fyldt pen. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 45 94 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

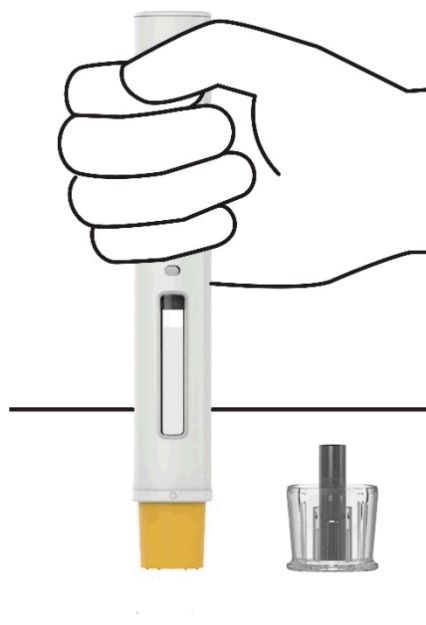
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

**Brugsanvisning
Tremfya
200 mg fyldt pen**



ANORDNING TIL ENGANGSBRUG

Vigtigt

Tremfya udleveres i en fyldt pen til engangsbrug, der indeholder én dosis på 200 mg.

Din læge vil fortælle dig, om du skal bruge 1 eller 2 fyldte penne.

Hvis lægen beslutter, at du eller en plejeperson kan give dig injektionerne med Tremfya derhjemme, skal du have undervisning i, hvordan du klargør og injicerer Tremfya korrekt med den fyldte pen. Læs denne brugsanvisning, før du bruger Tremfya fyldt pen, og hver gang du får en ny pen. Der kan være nye oplysninger. Denne vejledning erstatter ikke det at tale med lægen om din medicinske tilstand eller din behandling. Læs også indlægssedlen omhyggeligt inden du begynder din injektion, og diskutér eventuelle spørgsmål, du måtte have med lægen eller sygeplejersken.

Hver fyldt pen med Tremfya må kun anvendes én gang. Bortskaf den fyldte pen (se trin 4) efter brug af én dosis, også selvom der stadig er lægemiddel tilbage i den. Du må ikke genbruge den fyldte pen.



Opbevaring

Opbevares i køleskab ved 2 °C til 8 °C.

Må ikke nedfryses.

Undlad at omryste den fyldte pen.

Opbevar den fyldte pen i den originale karton for at beskytte mod lys og beskadigelse.

Tremfya og alle andre lægemidler skal opbevares utilgængeligt for børn.



Brug for hjælp?

Kontakt lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om. Hvis du har brug for mere hjælp, eller hvis du har kommentarer, kan du finde kontaktoplysninger til den lokale repræsentant i indlægssedlen.

Beskrivelse af den fyldte pen

Før brug



Efter brug

Stempelstangen udfylder inspektionsvinduet



Inspektionsvindue

Gul kanylebeskyttelse

Tynd skjult kanyle



Hætte

Fjern ikke hættten, før du er klar til at injicere (se trin 3)

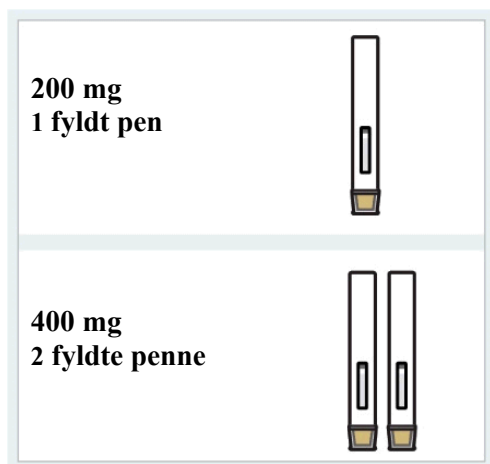
Du skal bruge følgende:

- 1 eller 2 fyldte penne baseret på den dosis, din læge har ordineret

Medfølger ikke i kartonen:

- Spritservietter
- Vatrundeller eller gaze kompresser
- Plastre
- Kanylebeholder (se trin 4)

1. Gør klar



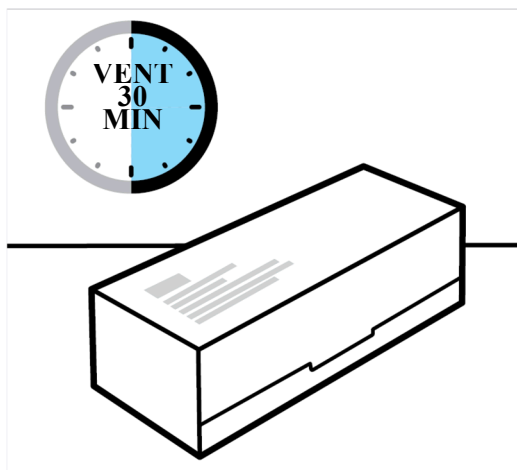
Kontrollér din dosis for at se, om du har brug for 1 eller 2 fyldte penne og inspicér kartonen/kartonerne

Tag kartonen med de(n) fyldte pen(ne) ud af køleskabet.

Kontrollér udløbsdatoen ("EXP") på kartonen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis udløbsdatoen er overskredet, eller hvis forseglingen på kartonen er brudt.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.

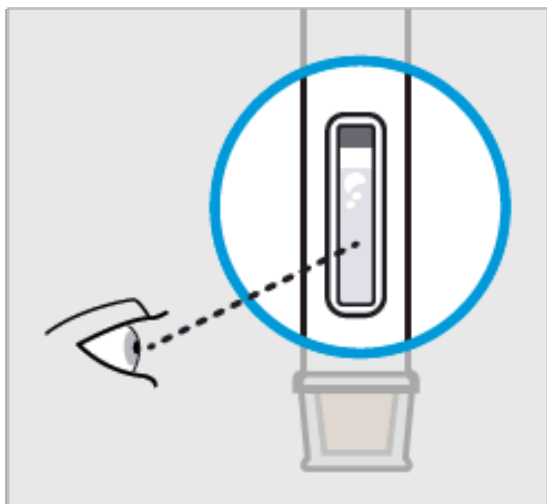


Lad Tremfya opnå stuetemperatur

Lad kartonen stå på en flad overflade ved stuetemperatur i cirka **30 minutter** før brug.

Undlad at opvarme de(n) fyldte pen(ne) på nogen anden måde.

2. Gør dig klar til injektionen



Kontrollér, at væsken er klar til let gul

Tag den fyldte pen ud af kartonen.

Kontrollér væsken i inspektionsvinduet. Den skal være klar til let gul og kan indeholde bittesmå hvide eller klare partikler. Du kan også se luftbobler.

Dette er normalt.

Undlad at injicere, hvis væsken er:

- Uklar eller
- Misfarvet eller
- Indeholder store partikler

Hvis du er i tvivl, kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.



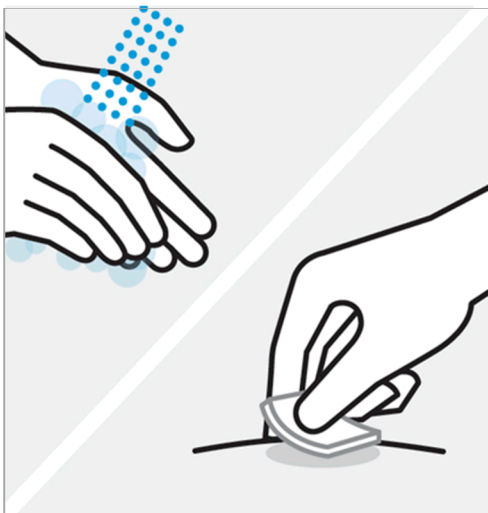
Vælg injektionsstedet

Vælg mellem følgende områder til din injektion:

- Forsiden af låret
- Nederste del af maven (nedre abdomen)
- Bagsiden af overarmene (hvis en plejeperson giver dig injektionen)

Hvis du har brug for 2 injektioner for at fuldføre din dosis, så vælg forskellige områder eller sørg for at der er mindst 5 centimeter mellem injektionsstederne.

Undlad at injicere i hud, der er øm, forslået, rød, skællende, tyk eller hård. Undgå områder med ar eller strækmærker.

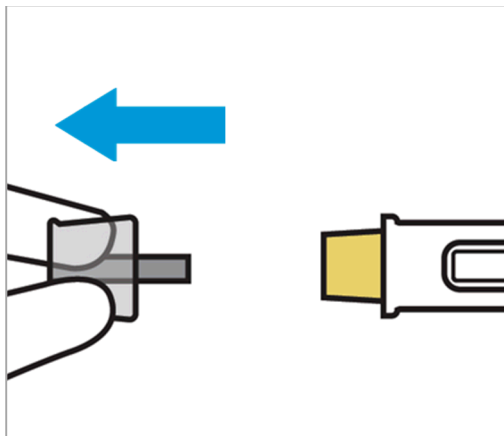
**Vask hænder og rengør injektionsstedet**

Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.

Aftør det valgte injektionssted med en spritserviet, og lad det tørre.

Undlad at berøre, vifte henover eller puste på injektionsstedet, efter at du har rensset det.

3. Injicer Tremfya med den fyldte pen



Tag hættten af, når du er klar til at injicere

Rør ikke ved den gule kanylebeskyttelse!
Det kan starte injektionen, og du vil ikke få dosen.

Træk hættten lige af. Det er normalt at se et par dråber væske.

Injicer Tremfya senest 5 minutter efter at du har fjernet hættten.

Undlad at sætte hættten på igen, da det kan beskadige kanylen.

Undlad at bruge den fyldte pen, hvis den har været tabt, efter at hættten er fjernet.

Kontakt lægen eller apotekspersonalet for at få en ny fyldt pen.



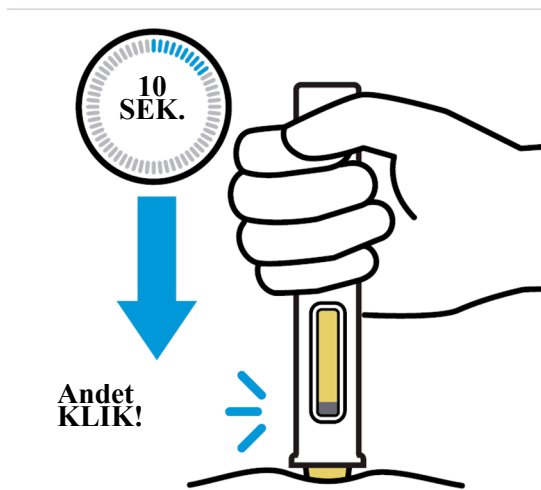
Anbring den fyldte pen ret oven på injektionsstedet, og tryk den fyldte pen ned og hold den der

Undlad at løfte den fyldte pen under injektionen!
Hvis du gør det, vil den gule kanylebeskyttelse blive låst, og du vil ikke få den fulde dosis.

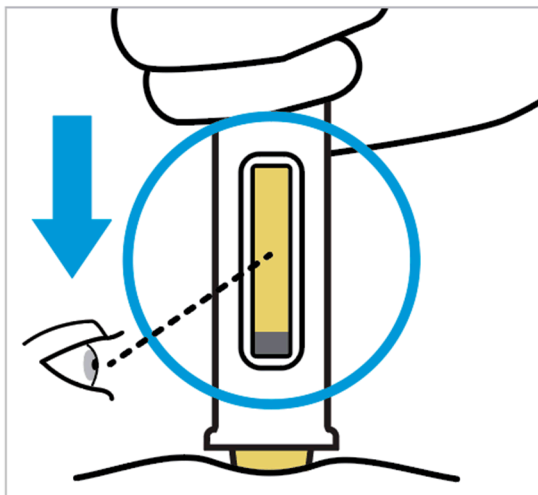
Anbring den fyldte pen ret oven på injektionsstedet med den gule kanylebeskyttelse mod huden og inspektionsvinduet mod dig selv.

Tryk den fyldte pen ned, og bliv ved med at holde den ned mod huden.

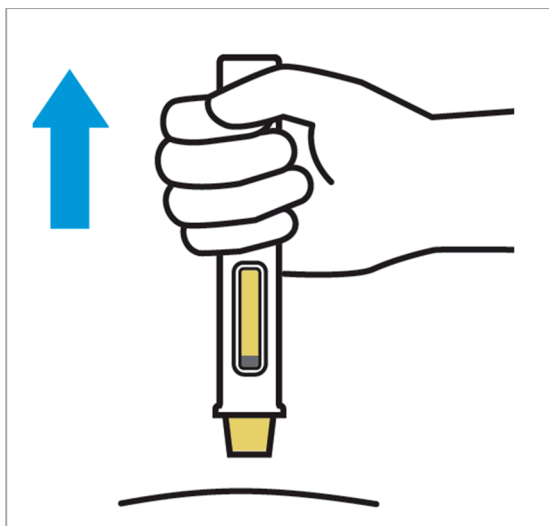
Du vil høre det første klik.



Bliv ved med at holde den fyldte pen godt ned mod huden i omkring 10 sekunder, indtil du hører det andet klik
Du er næsten færdig.



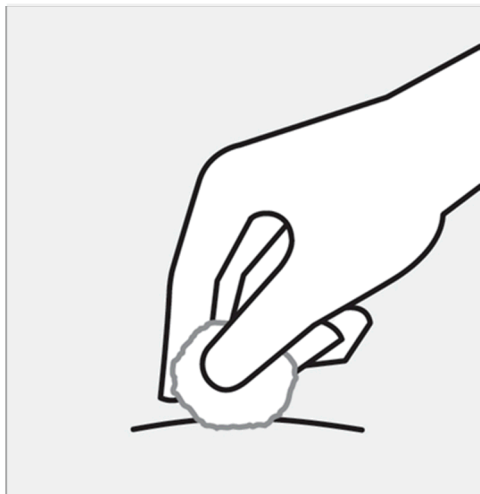
Bliv ved med at holde den godt ned mod huden, og kontrollér, at injektionen er fuldført
Injektionen er fuldført, når stempelstangen stopper med at bevæge sig og udfylder inspektionsvinduet.



Løft pennen lige op

Hvis din ordinerede dosis kræver to injektioner, gentag da trin 2 til 4 med den anden fyldte pen.

4. Efter din injektion



Kontrollér injektionsstedet

Der kan være en lille smule blod eller væske på injektionsstedet. Pres forsigtigt en vatrondel eller gazekompres over injektionsstedet, indtil en eventuel blødning stopper.

Undlad at gnide på injektionsstedet. Om nødvendigt kan du sætte et plaster over injektionsstedet. Injektionen er nu færdig!



Smid den brugte fyldte pen og hættten væk

Læg den brugte fyldte pen og hættten i en kanylebeholder straks efter brug.

Sørg for at bortskaffe beholderen som anvist af lægen eller sygeplejersken, når beholderen er fyldt.

Bortskaf **ikke** (smid ikke) den fyldte pen sammen med husholdningsaffaldet.

Genbrug **ikke** den brugte kanylebeholder.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning guselkumab

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya
3. Sådan skal du bruge Tremfya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Tremfya indeholder det aktive stof guselkumab, som er en type protein, der kaldes et monoklonalt antistof.

Dette lægemiddel virker ved at blokere aktiviteten af et protein, der hedder IL-23, som findes i forhøjede mængder hos patienter med colitis ulcerosa eller Crohns sygdom.

Colitis ulcerosa

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær colitis ulcerosa, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har colitis ulcerosa, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved colitis ulcerosa kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder blodig afføring, afføringstrang og -hyppighed, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale dagligdags aktiviteter og reducere træthed.

Crohns sygdom

Tremfya anvendes til behandling af voksne med moderat til svær Crohns sygdom, som er en betændelsessygdom i tarmen. Hvis du har Crohns sygdom, vil du først få andre lægemidler. Hvis du ikke reagerer godt nok på disse lægemidler, eller hvis du ikke kan tåle dem, kan du få Tremfya.

Brug af Tremfya ved Crohns sygdom kan gavne dig ved at reducere tegn og symptomer på sygdommen, herunder diarré, mavesmerter og betændelse i tarmslimhinden. Disse virkninger kan forbedre dine evner til at udføre normale dagligdags aktiviteter og reducere træthed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Tremfya

Brug ikke Tremfya

- hvis du er allergisk over for guselkumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tremfya (angivet i punkt 6). Hvis du tror, at du måske er allergisk over for det, skal du spørge lægen til råds, før du bruger Tremfya.
- hvis du har en aktiv infektion, herunder aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Tremfya:

- hvis du får behandling for en infektion.
- hvis du har en infektion, der ikke vil gå væk eller bliver ved med at vende tilbage.
- hvis du har tuberkulose eller har været i tæt kontakt med en, der har tuberkulose.
- hvis du tror, at du har en infektion, eller hvis du har symptomer på en infektion (se "Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner" nedenfor).
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller skal have en vaccination, mens du bliver behandlet med Tremfya.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får Tremfya, hvis du er usikker på, om noget af dette passer på dig.

Du skal muligvis have taget blodprøver, før du begynder at tage Tremfya, og mens du får det, for at kontrollere, om du har høje niveauer af leverenzymen. Lægen vil tage stilling til dette. Stigninger i leverenzymen kan forekomme hyppigere hos patienter, der får Tremfya hver 4. uge, end hos patienter, der får Tremfya hver 8. uge (se "Sådan skal du bruge Tremfya" i punkt 3).

Vær opmærksom på infektioner og allergiske reaktioner

Tremfya kan potentielt give alvorlige bivirkninger, herunder allergiske reaktioner og infektioner. Du skal være opmærksom på tegn på disse tilstande, mens du bruger Tremfya.

Tegn eller symptomer på infektioner kan inkludere feber eller influenzalignende symptomer, ømme muskler, hoste, kortåndethed, en brændende fornemmelse ved vandladning eller hyppigere vandladning end sædvanligt, blodigt slim, vægttab, diarré eller mavesmerter, varm, rød eller smertende hud eller sår på kroppen.

Alvorlige allergiske reaktioner er forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte: hævelser i ansigt, læber, mund, tunge eller svælg, besvær med at synke eller trække vejret, besvimelsesfornemmelse eller svimmelhed eller nældefeber, (se punkt 4 "Alvorlige bivirkninger").

Stop med at bruge Tremfya og fortæl det **straks** til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en alvorlig allergisk reaktion eller en infektion.

Børn og unge

Du må ikke give dette lægemiddel til børn og unge under 18 år, da det ikke er undersøgt hos denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Tremfya

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet:

- hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.
- hvis du er blevet vaccineret for nylig eller snart skal vaccineres. Der er visse typer vaccine (levende vacciner), du ikke må få, mens du bruger Tremfya.

Graviditet og amning

- Tremfya bør ikke anvendes under graviditeten, da dette lægemiddels virkning på gravide ikke kendes. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, rådes du til at undgå at blive gravid, og du

skal bruge sikker prævention, mens du bruger Tremfya og i mindst 12 uger efter den sidste dosis af Tremfya. Tal med lægen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.

- Tal med lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Sammen med lægen skal du beslutte, om du skal amme eller bruge Tremfya.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Tremfya påvirker sandsynligvis ikke arbejdssikkerheden eller din evne til at færdes i trafikken.

Tremfya indeholder polysorbat 80

Dette lægemiddel indeholder 10 mg polysorbat 80 pr. hætteglas, svarende til 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

Tremfya indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

Tremfya bliver dog blandet med en opløsning, der indeholder natrium, før du får det indgivet. Tal med lægen, hvis du følger en diæt med lavt salt (natrium) indhold.

3. Sådan skal du bruge Tremfya

Tremfya skal anvendes under vejledning og overvågning af en læge med erfaring i diagnosticering og behandling af colitis ulcerosa og Crohns sygdom.

Så meget Tremfya vil du få og i så lang tid

Lægen vil beslutte, hvor længe du skal bruge Tremfya.

Colitis ulcerosa

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Crohns sygdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan enten gives via intravenøs infusion eller via subkutan administration:

- Intravenøs infusion: Den første dosis af Tremfya er 200 mg og gives af lægen eller sygeplejersken via intravenøs infusion (et drop i en vene i din arm). Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.
- Subkutan administration: Den første dosis af Tremfya er 400 mg og gives under huden (subkutan injektion) forskellige steder på kroppen. Efter den første dosis skal du have endnu en dosis 4 uger senere og derefter en tredje dosis efter yderligere 4 uger.

Vedligeholdelsesbehandling:

Du vil få en vedligeholdelsesdosis af Tremfya på enten 100 mg eller 200 mg, som gives via injektion under huden (subkutan injektion). Lægen beslutter, hvilken vedligeholdelsesdosis, du skal have:

- En dosis på 100 mg, som gives 8 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 8. uge.
- En dosis på 200 mg, som gives 4 uger efter den tredje behandlingsstartdosis og derefter hver 4. uge.

Hvis du har brugt for meget Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har fået for meget Tremfya, eller hvis du har fået en dosis på et tidligere tidspunkt end planlagt.

Hvis du har glemt at bruge Tremfya

Fortæl det til lægen, hvis du har glemt at injicere en dosis af Tremfya.

Hvis du holder op med at bruge Tremfya

Du må ikke holde op med at bruge Tremfya uden først at tale med lægen. Hvis du stopper behandlingen, kan dine symptomer vende tilbage.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at bruge Tremfya, og fortæl det straks til lægen eller søg akut lægehjælp, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Mulige alvorlige allergiske reaktioner (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter) – tegnene eller symptomerne kan inkludere:

- besvær med at trække vejret eller synke
- hævelser i ansigt, læber, tunge eller svælg
- kraftigt kløende hud med et rødt udslæt eller hævede buler
- besvimelsesfornemmelse, lavt blodtryk eller svimmelhed

Andre bivirkninger

Nedenstående bivirkninger er alle lette til moderate. Fortæl det straks til lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis en af disse bivirkninger bliver alvorlige.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- luftvejsinfektioner

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- hovedpine
- ledsmerter (artragi)
- diarré
- forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet
- hududslæt
- rødme, irritation eller smerter på injektionsstedet

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- nedsat antal af en type hvide blodlegemer kaldet neutrofiler
- forkølelssår (herpes simplex)
- svampeinfektion i huden, for eksempel mellem tærne (f.eks. fodsvamp)
- maveinfluenza (gastroenteritis)

- nældefeber

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- allergisk reaktion

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning gives på et hospital eller en klinik, og derfor skal patienter ikke opbevare eller håndtere det.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og på den ydre karton efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at det er uklart eller misfarvet eller indeholder store partikler.

Dette lægemiddel er kun til engangsbrug.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Tremfya indeholder:

- Aktivt stof: guselkumab. Hvert hætteglas indeholder 200 mg guselkumab i 20 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: EDTA-dinatriumdihydrat, histidin, histidin-monohydrochlorid-monohydrat, methionin, polysorbat 80 (E433), saccharose og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 "Tremfya indeholder polysorbat 80").

Udseende og pakningsstørrelser

Tremfya er en klar, farveløs til lys gul infusionsvæske, opløsning.

Hver pakning indeholder 1 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Tremfya 200 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning
guselkumab

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) hætteglas til intravenøs infusion

Tremfya opløsning til intravenøs infusion skal fortyndes, klargøres og infunderes af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Tremfya skal gennemses for partikler og misfarvning inden administration. Tremfya er en klar og farveløs til let gul opløsning, som kan indeholde små gennemsigtige partikler. Væsken må ikke anvendes, hvis den indeholder store partikler, er misfarvet eller uklar.

Vejledning til fortynding og administration

Overfør Tremfya til en intravenøs infusionspose på 250 ml med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske som følger:

1. Træk 20 ml 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske op af infusionsposen på 250 ml. Bortskaf denne mængde natriumchlorid injektionsvæske, som svarer til den mængde Tremfya, der skal tilsættes.
2. Træk 20 ml Tremfya op af hætteglasset, og overfør det til den intravenøse infusionspose på 250 ml med 0,9 % natriumchlorid injektionsvæske for at opnå en endelig koncentration på 0,8 mg/ml. Bland forsigtigt den fortyndede opløsning. Bortskaf hætteglasset med eventuelt resterende opløsning.
3. Gennemse den fortyndede opløsning for partikler og misfarvning inden infusion. Infunder den fortyndede opløsning over en periode på mindst én time.
4. Der må kun anvendes infusionssæt med et sterilt, non-pyrogent inline-filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
5. Tremfya må ikke infunderes samtidigt med andre lægemidler via samme intravenøse kateter.
6. Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.