

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 45 mg/0,45 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 45 mg guselkumab σε 0,45 ml. 1 ml διαλύματος περιέχει 100 mg guselkumab.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να χορηγήσει 0,1 ml έως 0,45 ml (που αντιστοιχούν σε 10 mg έως 45 mg guselkumab) σε προσαυξήσεις των 0,05 ml.

Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,3 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (VarioJect)

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια, με pH στόχο 5,8 και οσμωγραμμομοριακότητα κατ' όγκο κατά προσέγγιση 367,5 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, τα οποία είναι υποψήφια για συστηματική θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ψωρίασης κατά πλάκας.

Δοσολογία

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 45 mg/0,45 ml προορίζεται για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω, με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας προορίζεται για μία μόνο χρήση σε έναν ασθενή και θα πρέπει να απορρίπτεται αμέσως μετά τη χρήση.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (6 έως 17 ετών)

Παιδιά από την ηλικία των 6 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg

Η συνιστώμενη δόση παρουσιάζεται παρακάτω στον Πίνακα 1, έως τη μέγιστη δόση των 45 mg, χορηγούμενη με υποδόρια ένεση τις Εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενη από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες (q8w).

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση του guselkumab για υποδόρια ένεση σε παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg

Σωματικό βάρος (kg) (κατά τον χρόνο της χορήγησης δόσης)	Δόση (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

Παιδιά από την ηλικία των 6 ετών με σωματικό βάρος 40 kg και άνω

Για τα παιδιά με σωματικό βάρος 40 kg και άνω, υπάρχει διαθέσιμη προγεμισμένη σύριγγα των 100 mg. Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, βλ. παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Tremfya 100 mg προγεμισμένη σύριγγα.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχεια, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tremfya δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Σε γενικές γραμμές, αυτές οι καταστάσεις δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων, και δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποβολή του guselkumab, βλ. παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση μόνο. Εάν είναι δυνατό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης.

Το Tremfya δεν προορίζεται για αυτοχορήγηση από παιδιατρικούς ασθενείς. Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική των υποδόριων ενέσεων, ένας φροντιστής μπορεί να χορηγήσει το Tremfya εάν ο ιατρός το κρίνει σκόπιμο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση των ασθενών. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία στους φροντιστές να χορηγούν την ποσότητα του διαλύματος που συνταγογραφήθηκε σύμφωνα με τις «Οδηγίες χρήσης» που παρέχονται στο κουτί.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ. ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Το guselkumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη.

Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν guselkumab θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του guselkumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Ανοσοποιήσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων για την ηλικία ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με gusekumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανοποιημένα εμβόλια.

Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευούνται την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεχόμενο σε πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,3 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP450

Σε μία μελέτη Φάσης I σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι αλλαγές στις συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC_{inf}) της μιδαζολάμης, της S-βαρφαρίνης, της ομεπραζόλης, της δεξτρομεθορφάνης και της καφεΐνης μετά από εφάπαξ δόση guselkumab δεν ήταν κλινικά σχετικές, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο guselkumab και τα υποστρώματα διαφόρων CYP ενζύμων (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP1A2) δεν είναι πιθανές. Δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του guselkumab με υποστρώματα του CYP450.

Συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοθεραπεία

Σε μελέτες ψωρίασης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων, ή φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του guselkumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/κνήματος, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Tremfya κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το guselkumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για ένα βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή θα αποφεύγεται η θεραπεία με το Tremfya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Βλ. παράγραφο 5.3 για πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του guselkumab στο ζωικό γάλα (πιθήκους cynomolgus).

Γονιμότητα

Η επίδραση του guselkumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tremfya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (περίπου 8% των ασθενών σε μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, 11% των ασθενών σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και 15% των ασθενών στις κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα).

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya είναι παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 2 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Δερμοφυτιάσεις
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τρανσαμινάσες αυξημένες

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, υπερτρανσαμιναιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (8,6% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q4w και 8,3% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) ήταν $\leq 3 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινασών από > 3 έως $\leq 5 \times$ ULN και $> 5 \times$ ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του guselkumab q4w σε σύγκριση με την ομάδα του guselkumab q8w (Πίνακας 3). Παρόμοιο μοτίβο συχνότητας ανά επίπεδο βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε μέχρι το τέλος της διάρκειας 2 ετών, Φάσης III κλινικής μελέτης για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Πίνακας 3: Συχνότητα ασθενών με αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά την έναρξη της μελέτης σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας

	Μέχρι την Εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 έως $\leq 3 \times$ ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως $\leq 5 \times$ ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 έως $\leq 3 \times$ ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως $\leq 5 \times$ 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 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος.

^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της μελέτης και μετατάχθηκαν σε guselkumab δεν συμπεριλαμβάνονται.

^c αριθμός ασθενών με τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης για τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση εντός της χρονικής περιόδου.

Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, μέχρι το 1 έτος, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών (της ALT και της AST) για τη δόση του guselkumab q8w ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τη δόση του guselkumab q4w στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι τα 5 έτη, η επίπτωση της αύξησης των τρανσαμινασών δεν αυξήθηκε ανά έτος θεραπείας με guselkumab. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών ήταν $\leq 3 \times$ ULN.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου επαγωγής (Εβδομάδα 0-12), ανεπιθύμητες ενέργειες

αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (1,7% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6% των ασθενών). Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 4,1% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, η συχνότητα των αυξήσεων των ALT ή AST ήταν χαμηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες Φάσης III για την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου (Εβδομάδα 12), ALT ($< 1\%$ των ασθενών) και AST ($< 1\%$ των ασθενών) αυξήσεις $\geq 3 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ALT και/ή AST αυξήσεις $\geq 3 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν στο 2,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 1,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν guselkumab. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερίτιδα

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 264, το 5,8% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του guselkumab έως την Εβδομάδα 264. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το guselkumab και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Έως την Εβδομάδα 264, το 0,4% των ενέσεων guselkumab σχετίζονταν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και μία οδήγησε σε διακοπή του guselkumab.

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q8w, 4 (1,1%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q4w και 1 (0,3%) ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας ασθενής διέκοψε το

guselkumab λόγω αντίδρασης στη θέση ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες του guselkumab q8w και q4w, αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίζεται με αντιδράσεις στη θέση ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα έως την Εβδομάδα 44, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7,9% (2,5% των ενέσεων) στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg υποδορίως q4w (το guselkumab 200 mg χορηγήθηκε ως δύο ενέσεις των 100 mg στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα) και καμία αντίδραση στη θέση ένεσης στην ομάδα που έλαβε guselkumab 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης II και Φάσης III κλινικές μελέτες για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 4,1% (0,8% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 1,4% (0,6% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Συνολικά οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης III κλινική μελέτη για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7% (1,3% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 4,3% (0,7% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές Φάσης III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 264 εβδομάδες θεραπείας. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 5% είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,76% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης III, το 18% (n=21) των παιδιατρικών ασθενών με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου έως και την εβδομάδα 44. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, κανένας δεν είχε αντισώματα που να ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά. Τα αντισώματα έναντι του guselkumab δεν συσχετίστηκαν με μεταβολές στη φαρμακοκινητική, την κλινική αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που ήταν θετικοί για αντισώματα έναντι του guselkumab είναι πολύ μικρός για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, περίπου το 12% (n=58) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab για διάστημα έως 56 εβδομάδων

ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 16% (n=9) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 2% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με ενδοφέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 5% (n=30) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 7% (n=2) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μία Φάσης III ανάλυση έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn, που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από αυτούς τους ασθενείς, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκε σε μια Φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Αυτή η κλινική μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια για έως και 52 εβδομάδες σε 120 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας ένεσης guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Ενδοφλέβιες δόσεις guselkumab έως και 1.200 mg καθώς και υποδόριες δόσεις έως και 400 mg ως εφάπαξ δοσολογία σε μια επίσκεψη έχουν χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC16.

Μηχανισμός δράσης

Το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1λ που συνδέεται εκλεκτικά με την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη 23 (IL-23) με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια μέσω της περιοχής σύνδεσης αντιγόνου. Η IL-23 είναι μία κυτοκίνη, η οποία συμμετέχει στις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Αποκλείοντας την πρόσδεση της IL-23 στον υποδοχέα της, το guselkumab αναστέλλει την εξαρτώμενη από την IL-23 κυτταρική σηματοδότηση και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε μοντέλα *in vitro*, το guselkumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-23, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της IL-23 στην κυτταρική επιφάνεια και διαταράσσοντας τη διαμεσολαβούμενη από την IL-23-σηματοδότηση, ενεργοποίηση και αλληλουχία κυτταροκινών. Το guselkumab ασκεί κλινικές επιδράσεις στην ψωρίαση κατά πλάκας και την ψωριασική αρθρίτιδα μέσω αποκλεισμού της οδού της κυτταροκίνης IL-23.

Έχει διαπιστωθεί ότι τα μυελοειδή κύτταρα που εκφράζουν τον Fc-γ υποδοχέα 1 (CD64) είναι κυρίαρχη πηγή της IL-23 στον φλεγμονώδη ιστό, στην ψωρίαση. Το guselkumab έχει επιδείξει *in vitro* παρεμπόδιση της IL-23 και πρόσδεση στο CD64. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το guselkumab είναι σε θέση να εξουδετερώσει την IL-23 στην κυτταρική πηγή της φλεγμονής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία Φάσης I μελέτη, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων της οδού IL-23/Th17 και των σχετιζόμενων με την ψωρίαση προφίλ γονιδιακής έκφρασης, όπως φαίνεται από τις αναλύσεις mRNA που ελήφθη από βιοψίες από πάσχουσες περιοχές του δέρματος ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Στην ίδια μελέτη Φάσης I, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε βελτίωση των ιστολογικών δεικτών της ψωρίασης την Εβδομάδα 12, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιδερμικού πάχους και της πυκνότητας των T-κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε μελέτες Φάσης II και Φάσης III της ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με το κλινικό όφελος που έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με guselkumab στην ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε Φάσης III μελέτες, τα επίπεδα ορού των πρωτεϊνών οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A ορού και IL-6 καθώς και των Th17 εκτελεστικών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F και IL-22 ήταν αυξημένα στην έναρξη της μελέτης. Το guselkumab μείωσε τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το guselkumab μείωσε ακόμη περισσότερο τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έως την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης και με το εικονικό φάρμακο.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ψωρίαση κατά πλάκας ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα, Φάσης III μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία.

VOYAGE 1 και VOYAGE 2

Δύο μελέτες (VOYAGE 1 και VOYAGE 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου και του adalimumab σε 1.829 ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab (N=825) έλαβαν 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες (q8w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab (N=582) έλαβαν 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 1 και εν συνεχεία 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (q2w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 23 (VOYAGE 2). Και στις

δύο μελέτες οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N=422) έλαβαν guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 1, όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0, ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 52. Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 0 και πέτυχαν ανταπόκριση του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης (PASI) 90 την Εβδομάδα 28, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε συνέχιση της θεραπείας με guselkumab q8w (θεραπεία συντήρησης) ή σε λήψη εικονικού φαρμάκου (θεραπεία απόσυρσης). Οι ασθενείς υπό θεραπεία απόσυρσης ξεκίνησαν εκ νέου τη θεραπεία με guselkumab (χορήγηση τη στιγμή της επανέναρξης της θεραπείας, 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία q8w) όταν εμφάνισαν τουλάχιστον 50% απώλεια της βελτίωσης του PASI που είχαν επιτύχει την Εβδομάδα 28. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0 και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έλαβαν guselkumab τις Εβδομάδες 28 και 32 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 2, όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 76.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των πληθυσμών των μελετών VOYAGE 1 και 2 με διάμεση επιφάνεια σώματος (BSA) 22% και 24%, διάμεση αρχική βαθμολογία PASI 19 και για τις δύο μελέτες, διάμεση αρχική βαθμολογία δερματολογικού δείκτη ποιότητας ζωής (DLQI) 14 και 14,5, αρχική βαθμολογία γενικής αξιολόγησης από τον ερευνητή (IGA) «σοβαρή νόσος» για το 25% και το 23% των ασθενών, και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 19% και το 18% των ασθενών, αντίστοιχα.

Από το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2, το 32% και 29% δεν είχαν λάβει ούτε συμβατική συστηματική θεραπεία ούτε βιολογική θεραπεία, το 54% και 57% είχαν λάβει προηγουμένως φωτοθεραπεία και το 62% και 64% είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία, αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, το 21% είχαν λάβει προηγουμένως βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων του 11% που είχαν λάβει τουλάχιστον έναν παράγοντα έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα) και περίπου του 10% που είχαν λάβει έναν παράγοντα αντι-IL-12/IL-23.

Η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε ως προς την συνολική δερματοπάθεια, την περιοχική νόσο (τριχωτό της κεφαλής, παλάμες και πέλματα και όνυχες), και την ποιότητα ζωής και τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στις VOYAGE 1 και 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» (IGA 0/1) και ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 4).

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των δεικτών ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το adalimumab την Εβδομάδα 16 και σε σύγκριση με το adalimumab τις Εβδομάδες 24 και 48. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το κύριο και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 παρακάτω.

Πίνακας 4: Σύνοψη των κλινικών ανταποκρίσεων στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	Αριθμός ασθενών (%)					
	Εικονικό φάρμακο (N=174)	VOYAGE 1		Εικονικό φάρμακο (N=248)	VOYAGE 2	
		guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)		guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Εβδομάδα 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
Εβδομάδα 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
Εβδομάδα 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 $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

^c $p < 0,001$ για τις συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα συμπτωτεύοντα καταληκτικά σημεία.

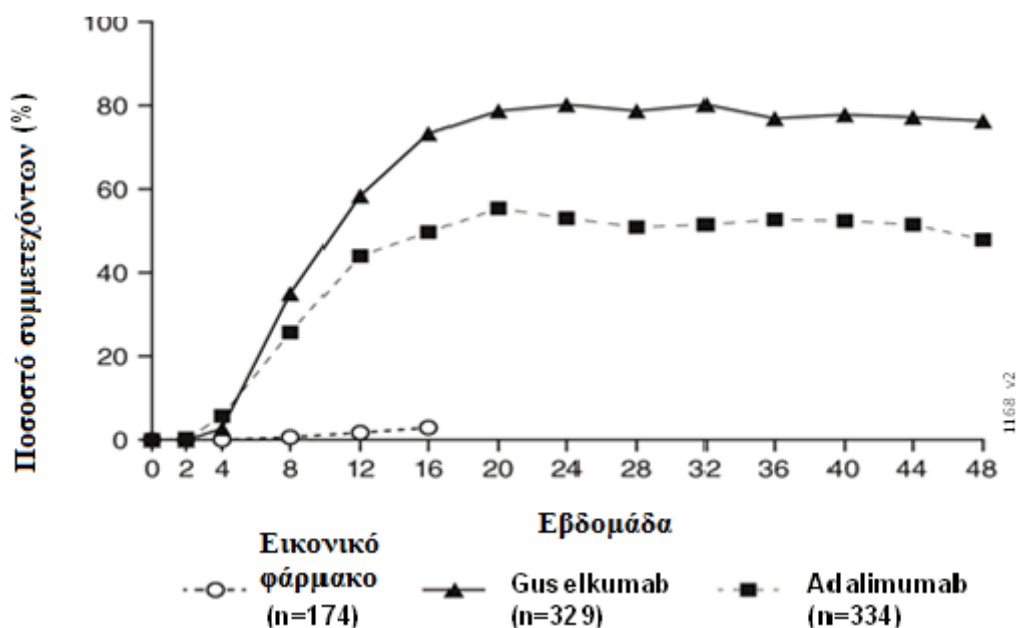
^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

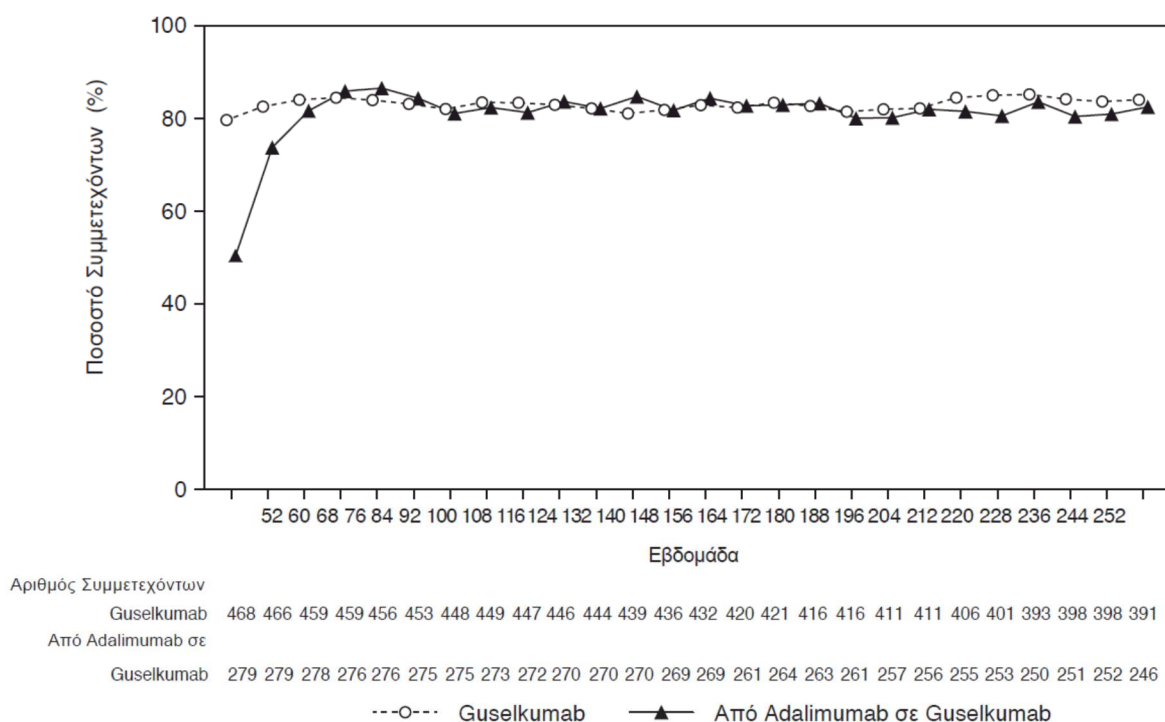
Το guselkumab επέδειξε ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας, με σημαντικά υψηλότερη ποσοστιαία βελτίωση του PASI σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 2 ($p < 0,001$). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ήταν αριθμητικά υψηλότερο για το guselkumab σε σύγκριση με το adalimumab ξεκινώντας την Εβδομάδα 8, και η διαφορά έφθασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 1 και 2) και διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) (βλέπε Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την εβδομάδα 0) στη μελέτη VOYAGE 1



Στη μελέτη VOYAGE 1, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 252. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab την Εβδομάδα 0 οι οποίοι μετατάχθηκαν σε guselkumab την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 αυξήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 76 και στη συνέχεια διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 252 (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ανά επίσκεψη στη φάση ανοιχτής επισημάνσης στη μελέτη VOYAGE 1



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab καταδείχθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος, τις περιοχές σχηματισμού των πλακών, την αρχική βαρύτητα κατά PASI, τη συνυπάρχουσα ψωριασική αρθρίτιδα και την προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Το guselkumab ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία και θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, καθώς και σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Στη μελέτη VOYAGE 2, το 88,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με guselkumab την Εβδομάδα 48 πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 σε σύγκριση με το 36,8% των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία την Εβδομάδα 28 ($p < 0,001$). Σημειώθηκε απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab, με διάμεσο χρονικό διάστημα έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 15 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία και στη συνέχεια ξεκίνησαν εκ νέου το guselkumab, το 80% είχε ανακτήσει ανταπόκριση PASI 90 όταν αξιολογήθηκε 20 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη VOYAGE 2, από τους 112 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 66% και το 76% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 μετά από 20 και 44 εβδομάδες θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Επιπλέον, μεταξύ των 95 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε guselkumab οι οποίοι απέτυχαν να επιτύχουν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 36% και το 41% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 με επιπλέον 20 και 44 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από adalimumab σε guselkumab.

Περιοχική νόσος

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής, των παλαμών και πελμάτων και των ονύχων (όπως μετρήθηκε με την Ειδική για το Τριχωτό της Κεφαλής Γενική Αξιολόγηση από τον Ερευνητή [ss-IGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Παλαμών και/ή Πελμάτων από τον Ιατρό [hf-PGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Ονύχων από τον Ιατρό [f-PGA] και το Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης των Ονύχων [NAPSI], αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την

Εβδομάδα 16 ($p < 0,001$, Πίνακας 5). Το guselkumab επέδειξε ανωτερότητα σε σύγκριση με το adalimumab ως προς την ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και των παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, εκτός από την ψωρίαση παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 [VOYAGE 2] και την Εβδομάδα 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Πίνακας 5: Σύνοψη των ανταποκρίσεων της περιοχικής νόσου στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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
Ποσοστιαία βελτίωση, μέση τιμή (SD)						
Εβδομάδα 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 Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με αρχική βαθμολογία ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 ή αρχική βαθμολογία NAPSI > 0 .

^b Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση ≥ 2 της βαθμολογίας ss-IGA και/ή hf-PGA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.

^c $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) και στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα (κνησμός, άλγος, αίσθημα καύσου, αίσθημα νυγμού και τάση δέρματος) και σημεία (ξηρότητα δέρματος, σκασμένο δέρμα, αποφολίδωση, απολέπιση, ερυθρότητα και αιμορραγία) της ψωρίασης με βάση το Ημερολόγιο Συμπτωμάτων και Σημείων Ψωρίασης (PSSD) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 6). Τα σημεία βελτίωσης στις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1). Στη μελέτη VOYAGE 1, αυτές οι βελτιώσεις στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκαν στη φάση της ανοιχτής επισήμανσης έως την Εβδομάδα 252 (Πίνακας 7).

Πίνακας 6: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων την εβδομάδα 16 στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
DLQI , ασθενείς με αρχική βαθμολογία	170	322	328	248	495	247
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή (τυπική απόκλιση)						
Εβδομάδα 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Βαθμολογία συμπτωμάτων , ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	273	198	410	200

Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Βαθμολογία σημείων , ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	274	198	411	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^c p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 7: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων κατά τη φάση της ανοιχτής επισημάνσης στη μελέτη VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252
DLQI βαθμολογία > 1 κατά την έναρξη, n	445	420	374	264	255	235
Ασθενείς με DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD Βαθμολογία Συμπτωμάτων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	227	218	200
Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Βαθμολογία Σημείων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	228	219	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

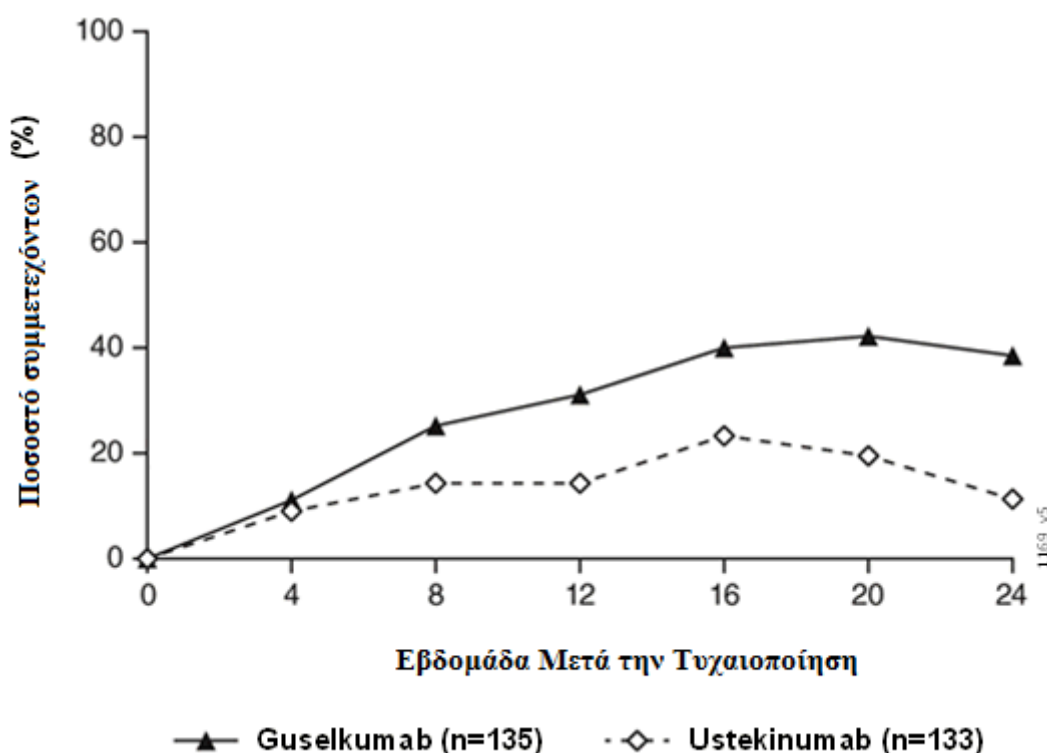
Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, του άγχους, της κατάθλιψης και των δεικτών εργασιακών περιορισμών την Εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σύμφωνα με το Συνοπτικό Ερωτηματολόγιο έρευνας της υγείας 36 στοιχείων (SF-36), την Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS) και το Ερωτηματολόγιο Εργασιακών Περιορισμών (WLQ), αντίστοιχα. Όλες οι βελτιώσεις στα SF-36, HADS και WLQ διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 και κατά τη φάση της ανοιχτής επισημάνσης έως την Εβδομάδα 252 στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης την Εβδομάδα 28.

NAVIGATE

Η μελέτη NAVIGATE εξέτασε την αποτελεσματικότητα του guselkumab σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (δηλ., που δεν πέτυχαν ανταπόκριση «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» που ορίζεται ως βαθμολογία IGA ≥ 2) στο ustekinumab την Εβδομάδα 16. Όλοι οι ασθενείς (N=871) έλαβαν ανοικτή θεραπεία με ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg και 90 mg > 100 kg) τις Εβδομάδες 0 και 4. Την Εβδομάδα 16, 268 ασθενείς με βαθμολογία IGA ≥ 2 τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με ustekinumab (N=133) q12w ή σε έναρξη θεραπείας με guselkumab (N=135) τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2.

Μετά την τυχαιοποίηση, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο αριθμός των επισκέψεων μετά την τυχαιοποίηση μεταξύ των Εβδομάδων 12 και 24, στις οποίες οι ασθενείς πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και εμφάνισαν βελτίωση ≥ 2 βαθμών. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε διαστήματα των τεσσάρων εβδομάδων για συνολικά τέσσερις επισκέψεις. Από τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο ustekinumab κατά την τυχαιοποίηση, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε εκείνους που μετέβησαν σε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με ustekinumab. Από τις 12 έως τις 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 με βελτίωση ≥ 2 βαθμών δύο φορές συχνότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (μέση τιμή 1,5 έναντι 0,7 επισκέψεων, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Επιπλέον, στις 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν guselkumab, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab, πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και βελτίωση ≥ 2 βαθμών (31,1% έναντι 14,3%, αντίστοιχα, $p = 0,001$) και ανταπόκριση PASI 90 (48% έναντι 23%, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και ustekinumab σημειώθηκαν ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (11,1% και 9,0%, αντίστοιχα), και έφθασαν στη μέγιστη τιμή 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (βλ. Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετέβησαν από ustekinumab σε guselkumab.

Εικόνα 3: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» (0) ή «ελάχιστη νόσος» (1) και βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στην IGA από την εβδομάδα 0 έως την εβδομάδα 24 ανά επίσκεψη μετά την τυχαιοποίηση, στη μελέτη NAVIGATE



ECLIPSE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab διερευνήθηκαν επίσης σε μία διπλά τυφλή μελέτη έναντι του secukinumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη guselkumab (N = 534, 100 mg την Εβδομάδα 0, 4 και q8w μετέπειτα) ή secukinumab (N = 514, 300 mg την Εβδομάδα 0, 1, 2, 3, 4 και q4w μετέπειτα). Η τελευταία δόση χορηγήθηκε την εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν σε συμφωνία με αυτά ενός πληθυσμού με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας με ένα διάμεσο BSA 20%, μία διάμεση βαθμολογία PASI 18 και μία βαθμολογία IGA σοβαρή για το 24% των ασθενών.

Το guselkumab ήταν ανώτερο του secukinumab όπως εκτιμήθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ανταπόκρισης PASI 90 την Εβδομάδα 48 (84,5% έναντι 70,0%, $p < 0,001$). Τα συγκριτικά ποσοστά για την ανταπόκριση PASI παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Ποσοστά ανταπόκρισης PASI στη μελέτη ECLIPSE

	Αριθμός ασθενών (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο		
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Μείζονα Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία		
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

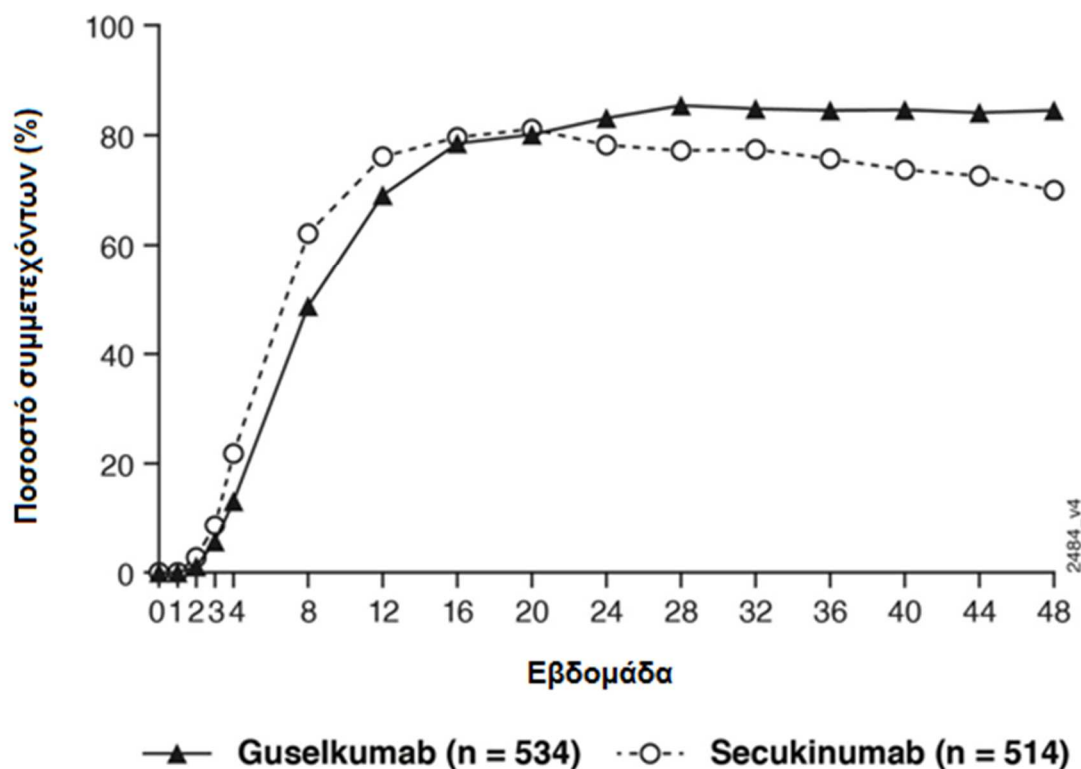
^a $p < 0,001$ για ανωτερότητα

^b $p < 0,001$ για μη κατωτερότητα, $p = 0.062$ για ανωτερότητα

^c δεν πραγματοποιήθηκε επίσημος στατιστικός έλεγχος

Τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 90 που επιτεύχθηκαν με guselkumab και secukinumab έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη ECLIPSE



Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα μελέτη (PROTOSTAR) σε 120 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία και δεν ελέγχονταν επαρκώς με φωτοθεραπεία και/ή τοπικές θεραπείες. Η μελέτη PROTOSTAR διεξήχθη σε δύο μέρη. Το Μέρος 1 αποτελείτο από μια 16 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό συγκριτικό παράγοντα περίοδο ακολουθούμενη από μια μη ελεγχόμενη περίοδο απόσυρσης και επαναθεραπείας ή έναρξης θεραπείας με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52. Το Μέρος 2 αποτελείτο από ένα σκέλος ανοιχτής επισημάνσεως με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52.

Οι ενταχθέντες ασθενείς είχαν βαθμολογία IGA ≥ 3 σε κλίμακα 5 σημείων για τη συνολική βαρύτητα της νόσου, PASI ≥ 12 και ελάχιστη προσβεβλημένη BSA $\geq 10\%$, καθώς και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: 1) πολύ παχιές βλάβες, 2) κλινικά σχετική προσβολή του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $>20\%$ ή 5) IGA=4. Άτομα με σταγονοειδή, ερυθροδερμική ή φλυκταινώδη ψωρίαση αποκλείστηκαν.

Στο Μέρος 1, 92 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση είτε guselkumab (n=41) είτε εικονικού φαρμάκου (n=25) τις Εβδομάδες 0, 4 και 12, ή έναν ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα (n=26) εβδομαδιαίως. Στο Μέρος 2, 28 επιπλέον έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση guselkumab την Εβδομάδα 0, 4, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες. Στην ομάδα του guselkumab, οι ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 70 kg έλαβαν 1,3 mg/kg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα των 45 mg/0,45 ml, και οι ασθενείς με σωματικό βάρος 70 kg και άνω έλαβαν 100 mg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη σύριγγα.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή 1 («ελάχιστη νόσος») την Εβδομάδα 16. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90, βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 16.

Από τους 92 ασθενείς στο ελεγχόμενο μέρος της μελέτης, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Συνολικά, πάνω από το 55% ήταν άνδρες, το 85% ήταν λευκοί, το μέσο σωματικό βάρος ήταν περίπου 57,3 kg και η μέση ηλικία ήταν 12,9 ετη, με το 33% των ασθενών ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων θεραπείας, με διάμεσο BSA κατά την έναρξη 20%, διάμεση βαθμολογία PASI κατά την έναρξη περίπου 17 και βαθμολογία IGA κατά την έναρξη «σοβαρή» για το 20% (εικονικό φάρμακο) και το 24% (guselkumab) των ασθενών και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 3,3% των ασθενών.

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις των εκβάσεων για την ενεργότητα της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 9 παρακάτω.

Πίνακας 9: Σύνοψη των καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 16 στη μελέτη PROTOSTAR

	Εικονικό φάρμακο (N=25)	Guselkumab (N=41)	Τιμή p
Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0) ή «ελάχιστη νόσος» (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001

Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Ανταποκριθέντες PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Ανταποκριθέντες PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Ανταποκριθέντες PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Μεταβολή στον CDLQI από την έναρξη της μελέτης, μέση μεταβολή LS (95% CI) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	<0,001

CDLQI = Παιδιατρικός Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής

^a μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Πέρα από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 16 εβδομάδων στο Μέρος 1 της μελέτης PROTOSTAR, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και πέτυχαν PASI 90 την Εβδομάδα 16 αποσύρθηκαν από τη θεραπεία. Απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 σημειώθηκε ήδη από τις 12 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab με διάμεσο χρόνο έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 24 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16, το 72,2% των ασθενών που έλαβαν επιπλέον 32 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 52 και το 61,1% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 52.

Σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 0 οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 και μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab, το 95,0% και το 65,0% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και PASI 90, αντίστοιχα, την Εβδομάδα 52.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια ένεση guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg (βλ. παράγραφο 4.2) και βρίσκονταν εντός του εύρους εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα οδηγεί σε παρόμοια προβλεπόμενη έκθεση του ορού στο guselkumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε σύγκριση με τους ενήλικες σε όλο το εύρος σωματικού βάρους.

Ενήλικος πληθυσμός

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg σε υγιή άτομα, το guselkumab πέτυχε μέση ($\pm$ SD) μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml σε περίπου 5,5 ημέρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του guselkumab μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 49% σε υγιή άτομα.

Σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, μετά από υποδόριες χορηγήσεις guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20. Η μέση ($\pm$ SD) κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ήταν $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml και $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμαινόταν από περίπου 7 έως 10 l σε όλες τις μελέτες.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής οδός μέσω της οποίας μεταβολίζεται το guselkumab δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, αναμένεται η διάσπασή του σε μικρά πεπτιδία και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμάνθηκε από 0,288 έως 0,479 l/ημέρα σε όλες τις μελέτες. Η μέση ημίσεια ζωή ($T_{1/2}$) του guselkumab ήταν περίπου 17 ημέρες σε υγιή άτομα και περίπου 15 έως 18 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε όλες τις μελέτες.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και csDMARD, όπως MTX, δεν επηρέασε την κάθαρση του guselkumab.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση του guselkumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης έπειτα από εφάπαξ υποδόρια ένεση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 10 mg έως 300 mg σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του guselkumab. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου guselkumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Ομοίως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση του guselkumab, δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυττάριου καταβολισμού. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού στους ενήλικες, η κάθαρση της κρεατινίνης ή η ηπατική λειτουργία δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κάθαρση του guselkumab.

Σωματικό βάρος

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του guselkumab αυξάνονται με την αύξηση του σωματικού βάρους και οι δόσεις προσαρμόζονται για σωματικό βάρος έως 40 kg.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, το guselkumab ήταν καλά ανεκτό μέσω της ενδοφλέβιας και της υποδόριας οδού χορήγησης. Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση των 50 mg/kg σε πιθήκους οδήγησε σε τιμές έκθεσης (AUC) που ήταν τουλάχιστον 23 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες τιμές κλινικής έκθεσης μετά από δόση των 200 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ανοσοτοξικές επιδράσεις ή φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής των

μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή σε μια στοχευμένη φαρμακολογική μελέτη της καρδιαγγειακής ασφάλειας σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές μεταβολές στις ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις ζώων που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες, ή μετά την 12 εβδομάδων περίοδο αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της οποίας η δραστική ουσία ήταν ανιχνεύσιμη στον ορό.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης ή καρκινογένεσης με το guselkumab.

Το guselkumab δεν ανιχνεύτηκε στο γάλα των πιθήκων cynomolgus σε μετρήσεις την ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

0,45 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα εντός προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας μίας χρήσης με αυτόματο προστατευτικό βελόνας και ρυθμιζόμενο έμβολο επιλογής δόσης.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας από το ψυγείο, διατηρήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μέσα στη συσκευασία και αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης του Tremfya. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Πριν από τη χρήση, συνιστάται η οπτική επιθεώρηση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Το Tremfya δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Σε κάθε συσκευασία παρέχεται ένα φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιγράφει πλήρως την προετοιμασία και χορήγηση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/012 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.

Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια, με pH στόχο 5,8 και οσμωγραμμομοριακότητα κατ' όγκο κατά προσέγγιση 367,5 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωρίαση κατά πλάκας ενηλίκων

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και εφήβους από την ηλικία των 6 ετών, τα οποία είναι υποψήφια για συστηματική θεραπεία.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Tremfya, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία σε μία προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες αυτό ενδείκνυται.

Δοσολογία

Ψωρίαση κατά πλάκας ενηλίκων

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις Εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες (q8w).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (6 έως 17 ετών)

Παιδιά από την ηλικία των 6 ετών με σωματικό βάρος 40 kg και άνω

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες (q8w).

Παιδιά από την ηλικία των 6 ετών με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg

Για τα παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, υπάρχει διαθέσιμη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας των 45 mg/0,45 ml. Για τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης, βλ. παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για το Tremfya 45 mg/0,45 ml προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε παιδιατρικούς ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις Εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την κλινική κρίση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 100 mg κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Ελκώδης κολίτιδα

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας

δόσης συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενης με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 200 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Νόσος του Crohn

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενός δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενο με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 200 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχεια, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και πολύ περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tremfya δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Σε γενικές γραμμές, αυτές οι καταστάσεις δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων, και δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποβολή του guselkumab, βλ. παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και ψωριασική αρθρίτιδα και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με ψωρίαση δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση μόνο. Οι θέσεις της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τον μηρό και το οπίσθιο μέρος των βραχιόνων. Το Tremfya δεν πρέπει να ενίεται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, σκληρό, παχυσμένο ή φολιδωτό. Εάν είναι δυνατό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική των υποδόριων ενέσεων, οι ενήλικες ασθενείς ή οι φροντιστές μπορούν να χορηγήσουν το Tremfya εάν ο ιατρός το κρίνει σκόπιμο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση των ασθενών. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία στους ενήλικες ασθενείς ή τους φροντιστές να χορηγούν την πλήρη ποσότητα του διαλύματος σύμφωνα με τις «Οδηγίες χρήσης» που παρέχονται στο κουτί. Το Tremfya δεν προορίζεται για αυτοχορήγηση από παιδιατρικούς ασθενείς.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Το guselkumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη.

Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν guselkumab θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του guselkumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη συνταγογράφηση του guselkumab q4w στην ψωριασική αρθρίτιδα, συνιστάται η αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας και εφεξής, σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση των ασθενών. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και πιθανολογείται φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Ανοσοποιήσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανοποιημένα εμβόλια.

Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευονται την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεχόμενο σε πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP450

Σε μία μελέτη Φάσης I σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι αλλαγές στις συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC_{inf}) της μιδαζολάμης, της S-βαρφαρίνης, της ομεπραζόλης, της δεξτρομεθορφάνης και της καφεΐνης μετά από εφάπαξ δόση guselkumab δεν ήταν κλινικά σχετικές, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο guselkumab και τα υποστρώματα διαφόρων CYP ενζύμων (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP1A2) δεν είναι πιθανές. Δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχρόνηση του guselkumab με υποστρώματα του CYP450.

Συγχωρηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοθεραπεία

Σε μελέτες ψωρίασης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων, ή φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, η ταυτόχρονη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

Σε μελέτες ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (π.χ. αζαθειοπρίνης [AZA], 6-μερκαπτοπουρίνης [6-MP]) ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του guselkumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/κνήματος, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Tremfya κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το guselkumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για ένα βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή θα αποφεύγεται η θεραπεία με το Tremfya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Βλ. παράγραφο 5.3 για πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του guselkumab στο ζωικό γάλα (πιθήκους cynomolgus).

Γονιμότητα

Η επίδραση του guselkumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tremfya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (περίπου 8% των ασθενών σε μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, 11% των ασθενών σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και 15% των ασθενών στις κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya είναι παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Δερμοφυτιάσεις
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τρανσαμινάσες αυξημένες

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, υπερτρανσαμιναιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (8,6% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q4w και 8,3% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) ήταν $\leq 3 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινασών από > 3 έως $\leq 5 \times$ ULN και $> 5 \times$ ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του

guselkumab q4w σε σύγκριση με την ομάδα του guselkumab q8w (Πίνακας 2). Παρόμοιο μοτίβο συχνότητας ανά επίπεδο βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε μέχρι το τέλος της διάρκειας 2 ετών, Φάσης III κλινικής μελέτης για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Πίνακας 2: Συχνότητα ασθενών με αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά την έναρξη της μελέτης σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας

	Μέχρι την Εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 έως ≤3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως ≤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%
AST					
>1 έως ≤3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως ≤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 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος.

^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της μελέτης και μετατάχθηκαν σε guselkumab δεν συμπεριλαμβάνονται.

^c αριθμός ασθενών με τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης για τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση εντός της χρονικής περιόδου.

Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, μέχρι το 1 έτος, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών (της ALT και της AST) για τη δόση του guselkumab q8w ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τη δόση του guselkumab q4w στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι τα 5 έτη, η επίπτωση της αύξησης των τρανσαμινασών δεν αυξήθηκε ανά έτος θεραπείας με guselkumab. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών ήταν ≤ 3 x ULN.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου επαγωγής (Εβδομάδα 0-12), ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (1,7% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6% των ασθενών). Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 4,1% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, η συχνότητα των αυξήσεων των ALT ή AST ήταν χαμηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες Φάσης III για την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου (Εβδομάδα 12), ALT (< 1% των ασθενών) και AST (< 1% των ασθενών) αυξήσεις ≥ 3x ULN αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με

guselkumab. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ALT και/ή AST αυξήσεις $\geq 3 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν στο 2,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 1,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν guselkumab. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερίτιδα

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 264, το 5,8% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του guselkumab έως την Εβδομάδα 264. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το guselkumab και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Έως την Εβδομάδα 264, το 0,4% των ενέσεων guselkumab σχετίζονταν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και μία οδήγησε σε διακοπή του guselkumab.

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q8w, 4 (1,1%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q4w και 1 (0,3%) ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας ασθενής διέκοψε το guselkumab λόγω αντίδρασης στη θέση ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες του guselkumab q8w και q4w αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίζεται με αντιδράσεις στη θέση ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα έως την Εβδομάδα 44, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7,9% (2,5% των ενέσεων) στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg υποδορίως q4w (το guselkumab 200 mg χορηγήθηκε ως δύο ενέσεις των 100 mg στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα) και καμία αντίδραση στη θέση ένεσης στην ομάδα που έλαβε guselkumab 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης II και Φάσης III κλινικές μελέτες για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν

4,1% (0,8% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 1,4% (0,6% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Συνολικά οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης III κλινική μελέτη για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7% (1,3% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 4,3% (0,7% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές Φάσης III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 264 εβδομάδες θεραπείας. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 5% είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,76% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Στην παιδιατρική μελέτη Φάσης III, το 18% (n=21) των παιδιατρικών ασθενών με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου έως και την Εβδομάδα 44. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, κανένας δεν είχε αντισώματα που να ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά. Τα αντισώματα έναντι του guselkumab δεν συσχετίστηκαν με μεταβολές στη φαρμακοκινητική, την κλινική αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης. Ωστόσο, ο αριθμός των ασθενών που ήταν θετικοί για αντισώματα έναντι του guselkumab είναι πολύ μικρός για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 12% (n=58) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab για διάστημα έως 56 εβδομάδων ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 16% (n=9) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 2% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μια ανάλυση Φάσης III έως και την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 5% (n=30) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 7% (n=2) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε

μία Φάσης ΙΙΙ ανάλυση έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn, που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από αυτούς τους ασθενείς, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκε σε μια Φάσης ΙΙΙ, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Αυτή η κλινική μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια για έως και 52 εβδομάδες σε 120 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας ένεσης guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφαλείας που αναφέρθηκε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Ενδοφλέβιες δόσεις guselkumab έως και 1.200 mg καθώς και υποδόριες δόσεις έως και 400 mg ως εφάπαξ δοσολογία σε μια επίσκεψη έχουν χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC16.

Μηχανισμός δράσης

Το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1λ που συνδέεται εκλεκτικά με την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη 23 (IL-23) με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια μέσω της περιοχής σύνδεσης αντιγόνου. Η IL-23 είναι μία κυτοκίνη, η οποία συμμετέχει στις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Αποκλείοντας την πρόσδεση της IL-23 στον υποδοχέα της, το guselkumab αναστέλλει την εξαρτώμενη από την IL-23 κυτταρική σηματοδότηση και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στον ιστό του παχέος εντέρου. Σε μοντέλα *in vitro*, το guselkumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-23, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της IL-23 στην κυτταρική επιφάνεια και διαταράσσοντας τη διαμεσολαβούμενη από την IL-23-σηματοδότηση, ενεργοποίηση και

αλληλουχία κυτταροκινών. Το guselkumab ασκεί κλινικές επιδράσεις στην ψωρίαση κατά πλάκας, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn μέσω αποκλεισμού της οδού της κυτταροκίνης IL-23.

Έχει διαπιστωθεί ότι τα μυελοειδή κύτταρα που εκφράζουν τον Fc-γ υποδοχέα 1 (CD64) είναι κυρίαρχη πηγή της IL-23 στον φλεγμονώδη ιστό, στην ψωρίαση, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Το guselkumab έχει επιδείξει *in vitro* παρεμπόδιση της IL-23 και πρόσδεση στο CD64. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το guselkumab είναι σε θέση να εξουδετερώσει την IL-23 στην κυτταρική πηγή της φλεγμονής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία Φάσης I μελέτη, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων της οδού IL-23/Th17 και των σχετιζόμενων με την ψωρίαση προφίλ γονιδιακής έκφρασης, όπως φαίνεται από τις αναλύσεις mRNA που ελήφθη από βιοψίες από πάσχουσες περιοχές του δέρματος ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Στην ίδια μελέτη Φάσης I, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε βελτίωση των ιστολογικών δεικτών της ψωρίασης την Εβδομάδα 12, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιδερμικού πάχους και της πυκνότητας των Τ-κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε μελέτες Φάσης II και Φάσης III της ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με το κλινικό όφελος που έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με guselkumab στην ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε Φάσης III μελέτες, τα επίπεδα ορού των πρωτεϊνών οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A ορού και IL-6 καθώς και των Th17 εκτελεστικών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F και IL-22 ήταν αυξημένα στην έναρξη της μελέτης. Το guselkumab μείωσε τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το guselkumab μείωσε ακόμη περισσότερο τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έως την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης και με το εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειώσεις των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, οι οποίες διατηρήθηκαν επί ένα έτος θεραπείας συντήρησης. Τα επίπεδα στον ορό των πρωτεϊνών IL-17A, IL-22 και IFNγ ήταν μειωμένα ήδη από την Εβδομάδα 4 και συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής. Το guselkumab μείωσε επίσης τα επίπεδα RNA της IL-17A, της IL-22 και της IFNγ στη βιοψία του βλεννογόνου του παχέος εντέρου την Εβδομάδα 12.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ψωρίαση κατά πλάκας ενηλίκων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα, Φάσης III μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία.

VOYAGE 1 και VOYAGE 2

Δύο μελέτες (VOYAGE 1 και VOYAGE 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου και του adalimumab σε 1.829 ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab (N=825) έλαβαν 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες (q8w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab (N=582) έλαβαν 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 1 και εν συνεχεία 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (q2w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 23 (VOYAGE 2). Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N=422) έλαβαν guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 1, όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την

Εβδομάδα 0, ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 52. Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 0 και πέτυχαν ανταπόκριση του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης (PASI) 90 την Εβδομάδα 28, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε συνέχιση της θεραπείας με guselkumab q8w (θεραπεία συντήρησης) ή σε λήψη εικονικού φαρμάκου (θεραπεία απόσυρσης). Οι ασθενείς υπό θεραπεία απόσυρσης ξεκίνησαν εκ νέου τη θεραπεία με guselkumab (χορήγηση τη στιγμή της επανέναρξης της θεραπείας, 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία q8w) όταν εμφάνισαν τουλάχιστον 50% απώλεια της βελτίωσης του PASI που είχαν επιτύχει την Εβδομάδα 28. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0 και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έλαβαν guselkumab τις Εβδομάδες 28 και 32 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 2, όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 76.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των πληθυσμών των μελετών VOYAGE 1 και 2 με διάμεση επιφάνεια σώματος (BSA) 22% και 24%, διάμεση αρχική βαθμολογία PASI 19 και για τις δύο μελέτες, διάμεση αρχική βαθμολογία δερματολογικού δείκτη ποιότητας ζωής (DLQI) 14 και 14,5, αρχική βαθμολογία γενικής αξιολόγησης από τον ερευνητή (IGA) «σοβαρή νόσος» για το 25% και το 23% των ασθενών, και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 19% και το 18% των ασθενών, αντίστοιχα.

Από το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2, το 32% και 29% δεν είχαν λάβει ούτε συμβατική συστηματική θεραπεία ούτε βιολογική θεραπεία, το 54% και 57% είχαν λάβει προηγουμένως φωτοθεραπεία και το 62% και 64% είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία, αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, το 21% είχαν λάβει προηγουμένως βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων του 11% που είχαν λάβει τουλάχιστον έναν παράγοντα έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα) και περίπου του 10% που είχαν λάβει έναν παράγοντα αντι-IL-12/IL-23.

Η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε ως προς την συνολική δερματοπάθεια, την περιοχική νόσο (τριχωτό της κεφαλής, παλάμες και πέλματα και όνυχες), και την ποιότητα ζωής και τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στις VOYAGE 1 και 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» (IGA 0/1) και ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 3).

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των δεικτών ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το adalimumab την Εβδομάδα 16 και σε σύγκριση με το adalimumab τις Εβδομάδες 24 και 48. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το κύριο και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Σύνοψη των κλινικών ανταποκρίσεων στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	Αριθμός ασθενών (%)					
	Εικονικό φάρμακο (N=174)	VOYAGE 1		Εικονικό φάρμακο (N=248)	VOYAGE 2	
		guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)		guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Εβδομάδα 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
Εβδομάδα 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b

IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Εβδομάδα 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 $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

^c $p < 0,001$ για τις συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα συμπτωτεύοντα καταληκτικά σημεία.

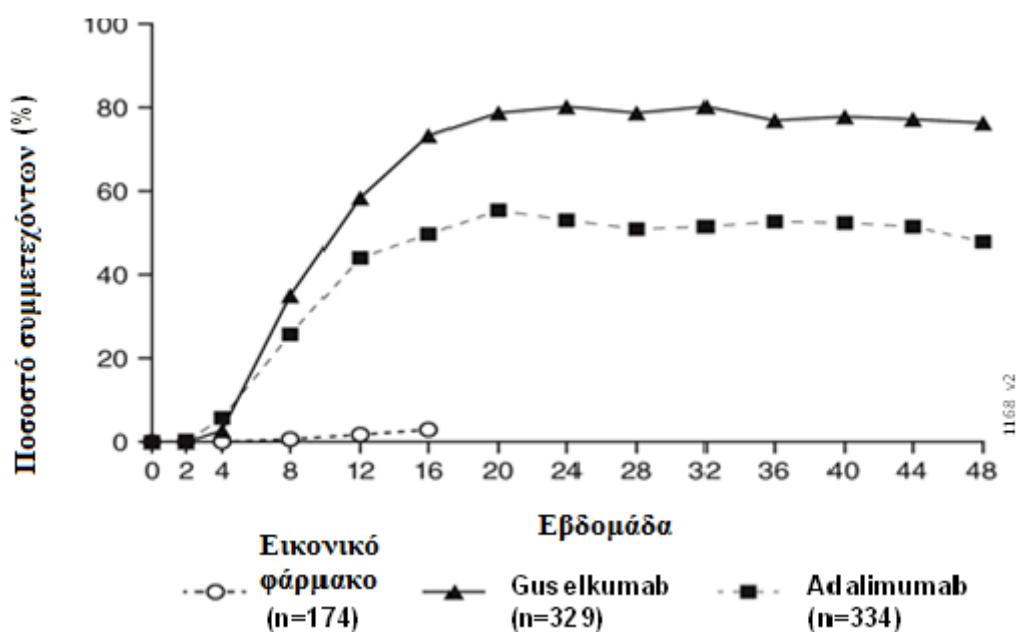
^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

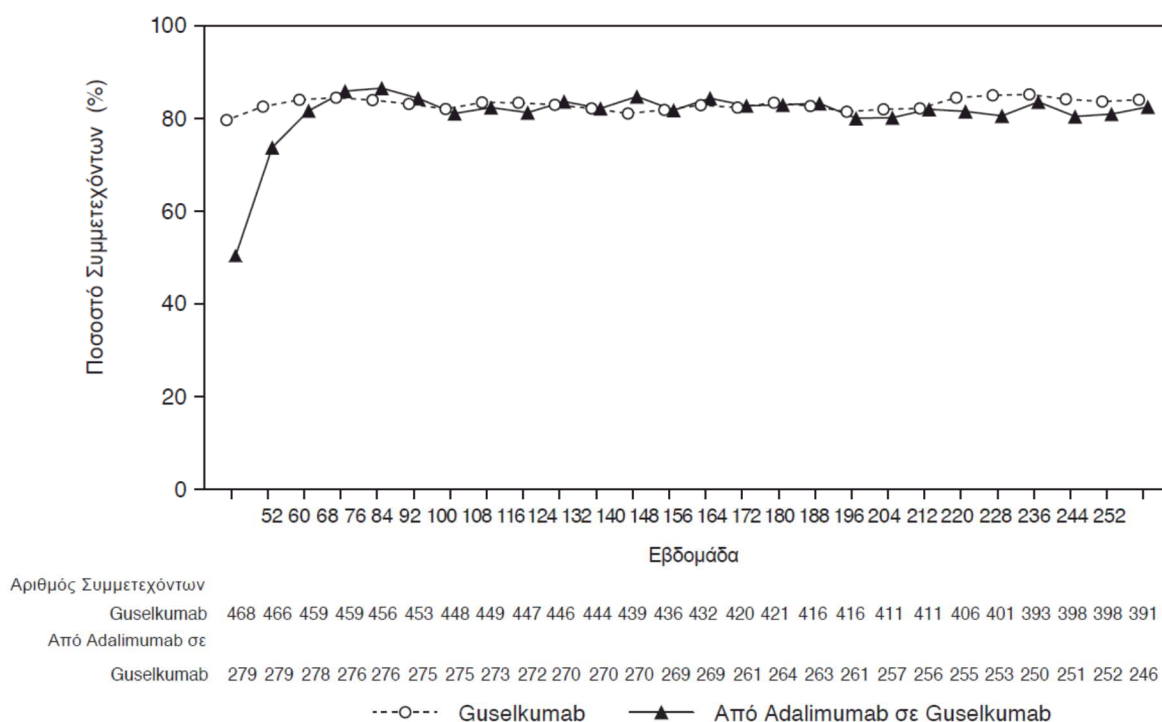
Το guselkumab επέδειξε ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας, με σημαντικά υψηλότερη ποσοστιαία βελτίωση του PASI σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 2 ($p < 0,001$). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ήταν αριθμητικά υψηλότερο για το guselkumab σε σύγκριση με το adalimumab ξεκινώντας την Εβδομάδα 8, και η διαφορά έφθασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 1 και 2) και διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) (βλέπε Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη VOYAGE 1



Στη μελέτη VOYAGE 1, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 252. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab την Εβδομάδα 0 οι οποίοι μετατάχθηκαν σε guselkumab την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 αυξήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 76 και στη συνέχεια διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 252 (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ανά επίσκεψη στη φάση ανοιχτής επισημάνσης στη μελέτη VOYAGE 1



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab καταδείχθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος, τις περιοχές σχηματισμού των πλακών, την αρχική βαρύτητα κατά PASI, τη συνυπάρχουσα ψωριασική αρθρίτιδα και την προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Το guselkumab ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία και θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, καθώς και σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Στη μελέτη VOYAGE 2, το 88,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με guselkumab την Εβδομάδα 48 πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 σε σύγκριση με το 36,8% των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία την Εβδομάδα 28 ($p < 0,001$). Σημειώθηκε απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab, με διάμεσο χρονικό διάστημα έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 15 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία και στη συνέχεια ξεκίνησαν εκ νέου το guselkumab, το 80% είχε ανακτήσει ανταπόκριση PASI 90 όταν αξιολογήθηκε 20 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη VOYAGE 2, από τους 112 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 66% και το 76% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 μετά από 20 και 44 εβδομάδες θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Επιπλέον, μεταξύ των 95 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε guselkumab οι οποίοι απέτυχαν να επιτύχουν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 36% και το 41% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 με επιπλέον 20 και 44 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από adalimumab σε guselkumab.

Περιοχική νόσος

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής, των παλαμών και πελμάτων και των ονύχων (όπως μετρήθηκε με την Ειδική για το Τριχωτό της Κεφαλής Γενική Αξιολόγηση από τον Ερευνητή [ss-IGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Παλαμών και/ή Πελμάτων από τον Ιατρό [hf-PGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Ονύχων από τον Ιατρό [f-PGA] και το Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης των Ονύχων [NAPSI], αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την

Εβδομάδα 16 ($p < 0,001$, Πίνακας 4). Το guselkumab επέδειξε ανωτερότητα σε σύγκριση με το adalimumab ως προς την ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και των παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, εκτός από την ψωρίαση παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 [VOYAGE 2] και την Εβδομάδα 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Πίνακας 4: Σύνοψη των ανταποκρίσεων της περιοχικής νόσου στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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
Ποσοστιαία βελτίωση, μέση τιμή (SD)						
Εβδομάδα 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 Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με αρχική βαθμολογία ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 ή αρχική βαθμολογία NAPSI > 0 .

^b Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση ≥ 2 της βαθμολογίας ss-IGA και/ή hf-PGA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.

^c $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) και στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα (κνησμός, άλγος, αίσθημα καύσου, αίσθημα νυγμού και τάση δέρματος) και σημεία (ξηρότητα δέρματος, σκασμένο δέρμα, αποφολίδωση, απολέπιση, ερυθρότητα και αιμορραγία) της ψωρίασης με βάση το Ημερολόγιο Συμπτωμάτων και Σημείων Ψωρίασης (PSSD) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 5). Τα σημεία βελτίωσης στις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1). Στη μελέτη VOYAGE 1, αυτές οι βελτιώσεις στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκαν στη φάση της ανοιχτής επισήμανσης έως την Εβδομάδα 252 (Πίνακας 6).

Πίνακας 5: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων την εβδομάδα 16 στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
DLQI , ασθενείς με αρχική βαθμολογία	170	322	328	248	495	247
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή (τυπική απόκλιση)						
Εβδομάδα 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Βαθμολογία συμπτωμάτων , ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	273	198	410	200

Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Βαθμολογία σημείων , ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	274	198	411	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^c p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 6: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων κατά τη φάση της ανοιχτής επισημάνσης στη μελέτη VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252
DLQI βαθμολογία > 1 κατά την έναρξη, n	445	420	374	264	255	235
Ασθενείς με DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD Βαθμολογία Συμπτωμάτων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	227	218	200
Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Βαθμολογία Σημείων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	228	219	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

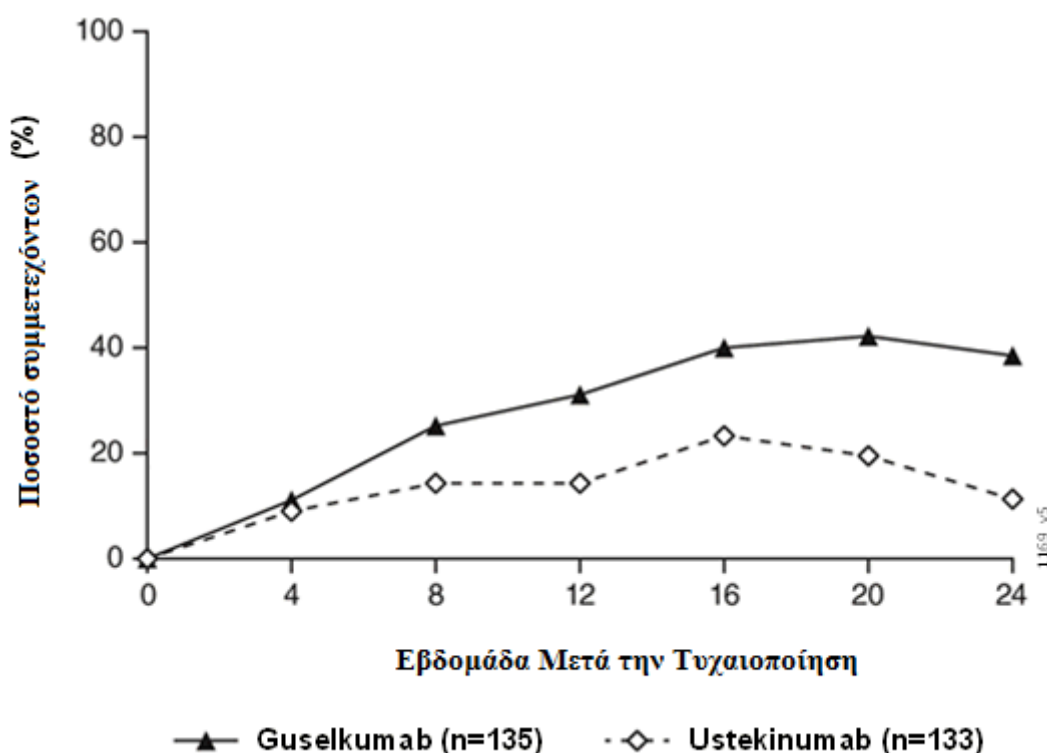
Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, του άγχους, της κατάθλιψης και των δεικτών εργασιακών περιορισμών την Εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σύμφωνα με το Συνοπτικό Ερωτηματολόγιο έρευνας της υγείας 36 στοιχείων (SF-36), την Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS) και το Ερωτηματολόγιο Εργασιακών Περιορισμών (WLQ), αντίστοιχα. Όλες οι βελτιώσεις στα SF-36, HADS και WLQ διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 και κατά τη φάση της ανοιχτής επισημάνσης έως την Εβδομάδα 252 στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης την Εβδομάδα 28.

NAVIGATE

Η μελέτη NAVIGATE εξέτασε την αποτελεσματικότητα του guselkumab σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (δηλ., που δεν πέτυχαν ανταπόκριση «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» που ορίζεται ως βαθμολογία IGA ≥ 2) στο ustekinumab την Εβδομάδα 16. Όλοι οι ασθενείς (N=871) έλαβαν ανοικτή θεραπεία με ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg και 90 mg > 100 kg) τις Εβδομάδες 0 και 4. Την Εβδομάδα 16, 268 ασθενείς με βαθμολογία IGA ≥ 2 τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με ustekinumab (N=133) q12w ή σε έναρξη θεραπείας με guselkumab (N=135) τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2.

Μετά την τυχαιοποίηση, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο αριθμός των επισκέψεων μετά την τυχαιοποίηση μεταξύ των Εβδομάδων 12 και 24, στις οποίες οι ασθενείς πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και εμφάνισαν βελτίωση ≥ 2 βαθμών. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε διαστήματα των τεσσάρων εβδομάδων για συνολικά τέσσερις επισκέψεις. Από τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο ustekinumab κατά την τυχαιοποίηση, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε εκείνους που μετέβησαν σε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με ustekinumab. Από τις 12 έως τις 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 με βελτίωση ≥ 2 βαθμών δύο φορές συχνότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (μέση τιμή 1,5 έναντι 0,7 επισκέψεων, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Επιπλέον, στις 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν guselkumab, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab, πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και βελτίωση ≥ 2 βαθμών (31,1% έναντι 14,3%, αντίστοιχα, $p = 0,001$) και ανταπόκριση PASI 90 (48% έναντι 23%, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και ustekinumab σημειώθηκαν ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (11,1% και 9,0%, αντίστοιχα), και έφθασαν στη μέγιστη τιμή 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (βλ. Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετέβησαν από ustekinumab σε guselkumab.

Εικόνα 3: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» (0) ή «ελάχιστη νόσος» (1) και βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στην IGA από την εβδομάδα 0 έως την εβδομάδα 24 ανά επίσκεψη μετά την τυχαιοποίηση, στη μελέτη NAVIGATE



ECLIPSE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab διερευνήθηκαν επίσης σε μία διπλά τυφλή μελέτη έναντι του secukinumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη guselkumab (N = 534, 100 mg την Εβδομάδα 0, 4 και q8w μετέπειτα) ή secukinumab (N = 514, 300 mg την Εβδομάδα 0, 1, 2, 3, 4 και q4w μετέπειτα). Η τελευταία δόση χορηγήθηκε την εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν σε συμφωνία με αυτά ενός πληθυσμού με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας με ένα διάμεσο BSA 20%, μία διάμεση βαθμολογία PASI 18 και μία βαθμολογία IGA σοβαρή για το 24% των ασθενών.

Το guselkumab ήταν ανώτερο του secukinumab όπως εκτιμήθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ανταπόκρισης PASI 90 την Εβδομάδα 48 (84,5% έναντι 70,0%, $p < 0,001$). Τα συγκριτικά ποσοστά για την ανταπόκριση PASI παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Ποσοστά ανταπόκρισης PASI στη μελέτη ECLIPSE

	Αριθμός ασθενών (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο		
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Μείζονα Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία		
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

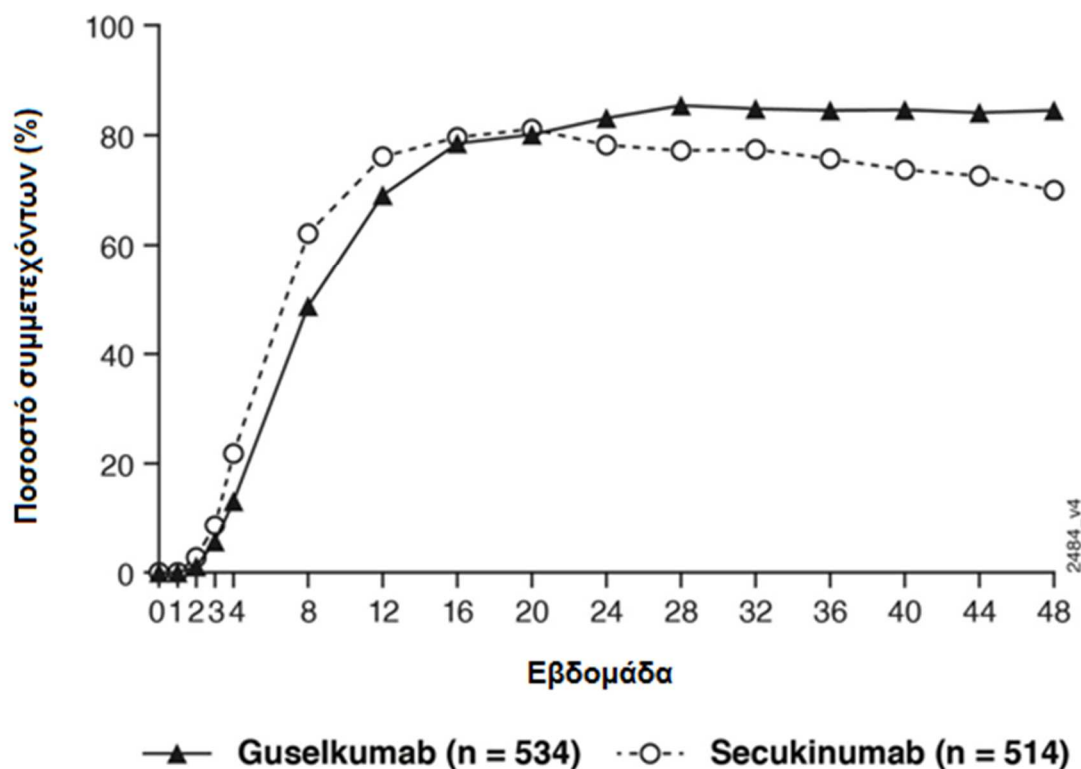
^a $p < 0,001$ για ανωτερότητα

^b $p < 0,001$ για μη κατωτερότητα, $p = 0.062$ για ανωτερότητα

^c δεν πραγματοποιήθηκε επίσημος στατιστικός έλεγχος

Τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 90 που επιτεύχθηκαν με guselkumab και secukinumab έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη ECLIPSE



Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Το guselkumab έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, τη σωματική λειτουργικότητα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και μειώνει το ποσοστό εξέλιξης της βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ.

DISCOVER 1 και DISCOVER 2

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο Φάσης III μελέτες (DISCOVER 1 και DISCOVER 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ (≥ 3 οίδηματώδεις και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 1 και ≥ 5 οίδηματώδεις και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο CRP $\geq 0,6$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 2), παρά τη συμβατική θεραπεία με συνθετικά (cs)DMARD, απρεμιλάστη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν διάγνωση ΨΑ με βάση τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας [CASPAR]) για διάμεσο διάστημα 4 ετών. Και στις δύο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με διαφορετικούς υποτύπους ΨΑ, συμπεριλαμβανομένων πολυαρθρικής αρθρίτιδας χωρίς ρευματοειδή οζίδια (40%), σπονδυλίτιδας με περιφερική αρθρίτιδα (30%), ασύμμετρης περιφερικής αρθρίτιδας, (23%), συμμετοχή των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (7%) και ακρωτηριαστική αρθρίτιδα (1%). Πάνω από το 65% και το 42% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα, και πάνω από το 75% των ασθενών είχαν δερματική συμμετοχή στην ψωρίαση με BSA $\geq 3\%$. Στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 αξιολογήθηκαν 381 και 739 ασθενείς, αντίστοιχα, που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg χορηγούμενο τις Εβδομάδες 0 και 4 και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες (q8w) ή guselkumab 100 mg q4w ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 24, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab 100 mg q4w. Περίπου το 58% των ασθενών και στις δύο μελέτες συνέχισαν να λαμβάνουν σταθερές δόσεις MTX (≤ 25 mg/εβδομάδα).

Και στις δύο μελέτες πάνω από το 90% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενως csDMARD. Στη μελέτη DISCOVER 1, το 31% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία με αντι-TNFα. Στη μελέτη DISCOVER 2, κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προηγούμενως βιολογική θεραπεία.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με guselkumab είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις στους δείκτες ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το κύριο καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την Εβδομάδα 24. Τα κύρια αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2

	Εικονικό φάρμακο (N=126)	DISCOVER 1		Εικονικό φάρμακο (N=246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)		guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (n=28)
Ανταπόκριση ACR 20						
Εβδομάδα 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Εβδομάδα 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ανταπόκριση ACR 50						
Εβδομάδα 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c

Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Εβδομάδα 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ανταπόκριση ACR 70						
Εβδομάδα 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Μέση Μεταβολή LSⁱ στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης						
Εβδομάδα 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ελάχιστη Ενεργότητα της Νόσου (MDA)						
Εβδομάδα 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Ανταπόκριση IGA^h						
Εβδομάδα 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ανταπόκριση PASI 90						
Εβδομάδα 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Εβδομάδα 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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 (κύριο καταληκτικό σημείο)

^b p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^c p = 0,006 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^d μη στατιστικά σημαντική p=0,086 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^e ονομαστική τιμή p < 0,001

^f ονομαστική τιμή p = 0,012

^g δεν ελέγχθηκε επίσημα κατά τη διαδικασία ιεραρχικού ελέγχου, ονομαστική τιμή p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^h ορίζεται ως ανταπόκριση IGA 0 (χωρίς νόσο) ή 1 (ελάχιστη νόσος) και μείωση ≥ 2 βαθμούς στη βαθμολογία IGA της ψωρίασης από την έναρξη της μελέτης

ⁱ μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι και την Εβδομάδα 52 όπως αξιολογήθηκε από τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA και PASI 90 στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 την εβδομάδα 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Ανταπόκριση	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Ανταπόκριση	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Μεταβολή στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης				
N ^c	112	123	234	227
Μέση (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης				
Ανταπόκριση IGA				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Δεν υπήρχε σκέλος εικονικού φαρμάκου πέρα από την Εβδομάδα 24.

^b Αξιολογήσιμοι ασθενείς με παρατηρούμενο καθεστώς ανταπόκρισης.

^c Οι ασθενείς έχουν παρατηρούμενη αλλαγή από την έναρξη της μελέτης.

Η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι και την Εβδομάδα 100 όπως αξιολογήθηκε από τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA και PASI 90 στη μελέτη DISCOVER 2 (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Κλινικές ανταποκρίσεις στη μελέτη DISCOVER 2 την εβδομάδα 100^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% Ανταπόκριση	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	39,3%	38,6%
Μεταβολή στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης		
N ^c	223	219
Μέση (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	44,6%	42,7%
Ασθενείς με ≥ 3% BSA και IGA ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης		
Ανταπόκριση IGA		
N ^b	165	170

% Ανταπόκριση	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% Ανταπόκριση	75,0%	80,0%

^a Δεν υπήρχε σκέλος εικονικού φαρμάκου πέρα από την Εβδομάδα 24.

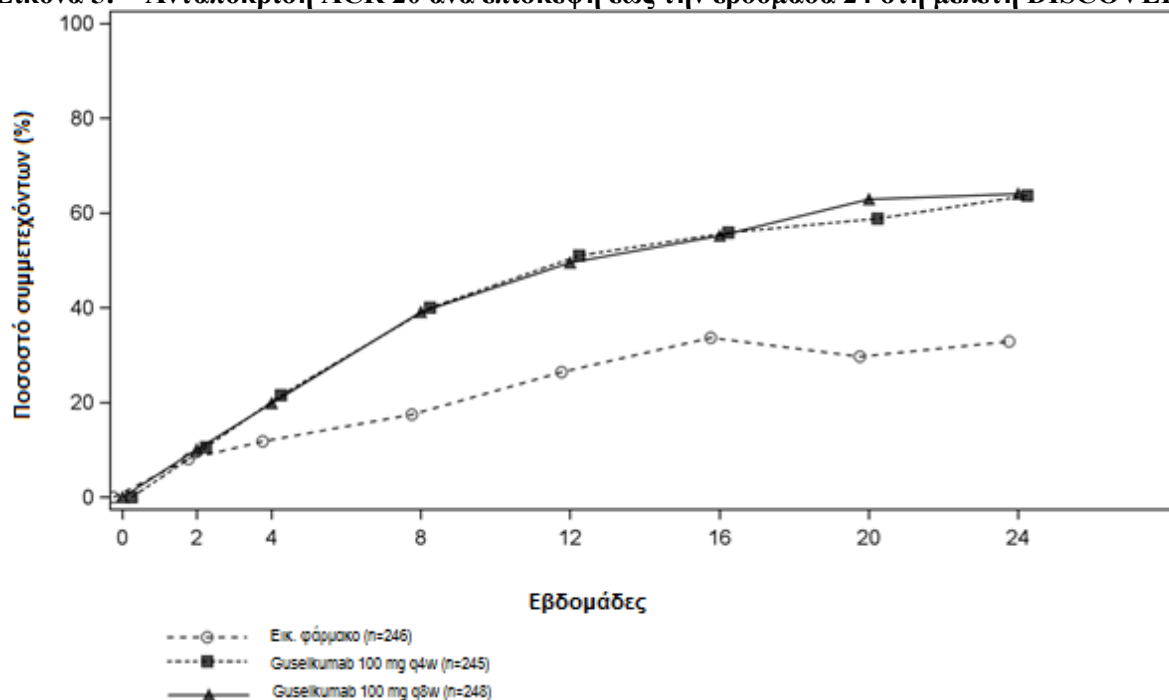
^b Αξιολογήσιμοι ασθενείς με παρατηρούμενο καθεστώς ανταπόκρισης.

^c Οι ασθενείς έχουν παρατηρούμενη αλλαγή από την έναρξη της μελέτης.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

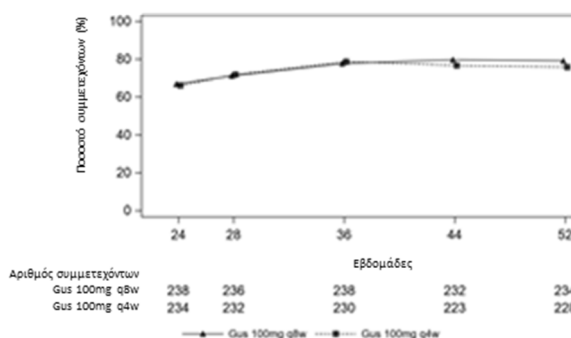
Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανταπόκριση ACR 20 και στις δύο ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 4 και η θεραπευτική διαφορά συνέχισε να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου έως την Εβδομάδα 24 (Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη έως την εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 2

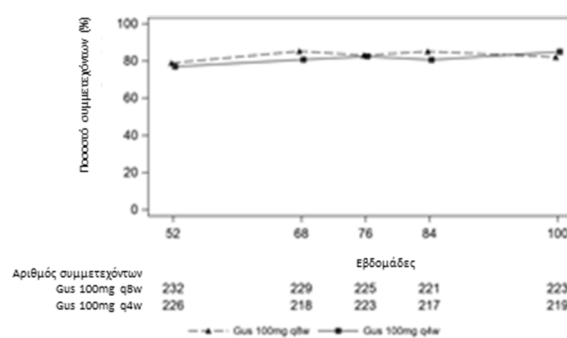


Στη μελέτη DISCOVER 2, για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24, η ανταπόκριση ACR 20 διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 (βλ. Εικόνα 6). Για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 52, η ανταπόκριση ACR 20 διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 100 (βλ. Εικόνα 7).

Εικόνα 6: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 2



Εικόνα 7: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2



Οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες του guselkumab ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση csDMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX (DISCOVER 1 και 2). Επιπλέον, η εξέταση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους, της προηγούμενης χρήσης csDMARD (DISCOVER 1 και 2) και της προηγούμενης χρήσης anti-TNFα (DISCOVER 1), δεν εντόπισε διαφορές στην ανταπόκριση στο guselkumab μεταξύ αυτών των υποομάδων.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις συνιστώσες των βαθμολογιών ACR, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του άλγους από τον ασθενή. Την Εβδομάδα 24 και στις δύο μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης για την ΨΑ (PsARC) ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ανταποκρίσεις PsARC διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Η δακτυλίτιδα και η ενθεσίτιδα αξιολογήθηκαν με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες DISCOVER 1 και 2. Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με αποδρομή της δακτυλίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (59,4%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (63,5%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (42,2%). Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με ενθεσίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με αποδρομή της ενθεσίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (49,6%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (44,9%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (29,4%). Την Εβδομάδα 52, τα ποσοστά των ασθενών με αποδρομή δακτυλίτιδας (81,2% στην ομάδα q8w και 80,4% στην ομάδα q4w) και αποδρομή ενθεσίτιδας (62,7% στην ομάδα q8w και 60,9% στην ομάδα q4w) διατηρήθηκαν. Στη μελέτη DISCOVER 2, μεταξύ των ασθενών με δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα κατά την έναρξη της μελέτης, τα ποσοστά ασθενών με αποδρομή της δακτυλίτιδας (91,1% στην ομάδα q8w και 82,9% στην ομάδα q4w) και αποδρομή της ενθεσίτιδας (77,5% στην ομάδα q8w και 67,7% στην ομάδα q4w) διατηρήθηκαν την Εβδομάδα 100.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι είχαν σπονδυλίτιδα με περιφερική αρθρίτιδα ως κύρια εμφάνιση, επέδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στον Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Η βελτίωση στον BASDAI διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη μελέτη DISCOVER 2, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης μετρήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία van der Heijde-Sharp (vdH-S) από την έναρξη της μελέτης. Την Εβδομάδα 24, η ομάδα του guselkumab q4w επέδειξε στατιστικά σημαντικά μικρότερη ακτινογραφική εξέλιξη και η ομάδα του guselkumab q8w επέδειξε αριθμητικά μικρότερη εξέλιξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 11). Το όφελος που παρατηρήθηκε με το δοσολογικό σχήμα guselkumab q4w στην αναστολή της ακτινογραφικής εξέλιξης (δηλ., μικρότερη μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S στην ομάδα q4w έναντι του εικονικού φαρμάκου) ήταν πιο έντονο στους ασθενείς που είχαν ταυτόχρονα υψηλή τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και υψηλό αριθμό αρθρώσεων με διαβρώσεις στην έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 11: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N	Μέση μεταβολή LS ^c (95% CI ^d) στην τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
Εικονικό φάρμακο	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

- ^a μη στατιστικά σημαντική τιμή $p = 0,068$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο).
^b $p = 0,006$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο).
^c μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων.
^d CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Την Εβδομάδα 52 και την Εβδομάδα 100, η μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S από την έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια στις ομάδες guselkumab q8w και q4w (Πίνακας 12).

Πίνακας 12: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N ^a	Μέση μεταβολή (SD ^b) στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
Εβδομάδα 52		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Εβδομάδα 100		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Οι αξιολογήσιμοι ασθενείς παρατήρησαν αλλαγή για την καθορισμένη χρονική περίοδο

^b SD= τυπική απόκλιση

Σημείωση: χωρίς ομάδα εικονικού φαρμάκου πέραν της Εβδομάδας 24

Σωματική λειτουργικότητα και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab παρουσίασαν σημαντική βελτίωση ($p < 0,001$) στη σωματική λειτουργικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με την αξιολόγηση με το Ερωτηματολόγιο για την Εκτίμηση της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας (HAQ-DI) την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στον HAQ-DI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Σύνοψης της Σωματικής Συνιστώσας (PCS) του SF-36 παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 1 ($p < 0,001$ και για τις δύο δοσολογικές ομάδες) και στη μελέτη DISCOVER 2 ($p = 0,006$ για την ομάδα q4w). Την Εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Λειτουργικής Αξιολόγησης Θεραπείας Χρόνιας Ασθένειας-Κόπωση (FACIT-F) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες. Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, σύμφωνα με τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI), στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στις βαθμολογίες SF-36 PCS, FACIT-F και DLQI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτη ενδοφλέβιας επαγωγής QUASAR, μελέτη συντήρησης QUASAR και μελέτη υποδόριας επαγωγής ASTRO) σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP), βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) και/ή τροποποιητές υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφίγγωσίνης (S1PRM), που ισχύει μόνο για τη μελέτη ASTRO. Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης Ib μελέτη καθορισμού δόσης επαγωγής (μελέτη

καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR) στην οποία εντάχθηκε παρόμοιος πληθυσμός ασθενών με ελκώδη κολίτιδα όπως στη μελέτη επαγωγής Φάσης ΙΙΙ.

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με την τροποποιημένη βαθμολογία Mayo (mMS), μια βαθμολογία Mayo 3 συνιστωσών (0-9), η οποία αποτελείται από το άθροισμα των ακόλουθων επιμέρους βαθμολογιών (0 έως 3 για κάθε επιμέρους βαθμολογία): συχνότητα κενώσεων (SFS), αιμορραγία από το ορθό (RBS) και ευρήματα στην κεντρικά εξεταζόμενη ενδοσκόπηση (ES). Η μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα ορίστηκε ως mMS μεταξύ 5 και 9, RBS ≥ 1 και ES 2 (ορίζεται ως εκσεσημασμένο ερύθημα, εξάλειψη αγγείωσης, ευθρυπτότητα και/ή διαβρώσεις) ή ES 3 (ορίζεται από αυτόματη αιμορραγία και εξέλκωση).

Μελέτη επαγωγής: QUASAR IS

Στη μελέτη επαγωγής QUASAR IS, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 για να λάβουν είτε guselkumab 200 mg είτε εικονικό φάρμακο με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Συνολικά αξιολογήθηκαν 701 ασθενείς. Κατά την έναρξη, η διάμεση mMS ήταν 7, με το 35,5% των ασθενών να έχουν mMS έναρξης 5 έως 6 και το 64,5% να έχουν mMS 7 έως 9, ενώ το 67,9% των ασθενών είχαν ES 3 κατά την έναρξη. Η διάμεση ηλικία ήταν 39 έτη (με εύρος από 18 έως 79 έτη): το 43,1% ήταν γυναίκες και το 72,5% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,4% ως Ασιάτες και το 1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, MTX, 6-MP, AZA και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την έναρξη, το 72,5% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,8% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (MTX, 6-MP ή AZA) και το 43,1% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών ή αναστολέων JAK δεν επιτρεπόταν.

Συνολικά, 49,1% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία και/ή αναστολέα JAK. Από αυτούς τους ασθενείς, το 87,5%, το 54,1% και το 18% είχαν αποτύχει προηγουμένως με έναν αποκλειστή TNF, βεδολιζουμάμπη ή έναν αναστολέα JAK, αντίστοιχα, και το 47,4% είχαν αποτύχει σε 2 ή περισσότερες από αυτές τις θεραπείες. Συνολικά, το 48,4% των ασθενών δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK και το 2,6% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 12. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 13).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 13: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη QUASAR IS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 200 mg ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)
Κλινική ύφεση^b			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Συμπτωματική ύφεση^f			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ενδοσκοπική επούλωση^g			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Κλινική ανταπόκριση^h			
Συνολικός πληθυσμός	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωσηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Ανταπόκριση κόπωσης^j			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Ύφεση κατά IBDQ^k			
Συνολικός πληθυσμός	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.
- ^b Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^c $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel (με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης: κατάσταση αποτυχίας σε βιολογικό παράγοντα και/ή αναστολέα JAK και ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη).
- ^d 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 11 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^f Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ^g Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^h Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ⁱ Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^j Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^k Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .

Στη μελέτη QUASAR IS στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR εντάχθηκαν επίσης 48 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 . Σε ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 12, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα.

Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και οι τιμές συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12.

Μελέτη συντήρησης: QUASAR MS

Στη μελέτη QUASAR MS αξιολογήθηκαν 568 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη QUASAR IS είτε από τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες, guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 44. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44 συμπεριλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 14).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 14: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a %	Guselkumab 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^c					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%-34%) ^e	30% (21%-38%) ^e

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Συμπτωματική ύφεση^h					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδήⁱ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Ενδοσκοπική επούλωση^j					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^k					
Συνολικός πληθυσμός ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Κλινική ανταπόκριση^l					
Συνολικός πληθυσμός ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Διατήρηση της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την επαγωγή					
Συνολικός πληθυσμός ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ενδοσκοπική ομαλοποίησηⁿ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Ανταπόκριση κόπωσης^o					
Συνολικός πληθυσμός ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ύφεση κατά IBDQ^p					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Guselkumab 100 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^b Guselkumab 200 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική χορήγηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^d Ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ^f 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus [JAK] για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ⁱ Δεν χρειάστηκαν καμία θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την Εβδομάδα 44 και επίσης πληρούσαν τα κριτήρια της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44.
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^k Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^l Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ^m $p < 0,01$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ⁿ Επιμέρους βαθμολογία για την ευθρυπτότητα 0.
- ^o Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^p Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .
- ^q Συμμετέχοντες που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^r 3 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

Στις μελέτες QUASAR IS και QUASAR MS, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογίας 100 mg υποδορίως q8w. Κλινικά σημαντικές αριθμητικές διαφορές $> 15\%$ παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με επίπεδα CRP > 3 mg/l μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής για τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44: κλινική ύφεση (48% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), διατήρηση της κλινικής ύφεσης (88% 200 mg q4w έναντι 50% 100 mg q8w), κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (46% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), ενδοσκοπική επούλωση (52% 200 mg q4w έναντι 35% 100 mg q8w) και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (46% 200 mg q4w έναντι 29% 100 mg q8w).

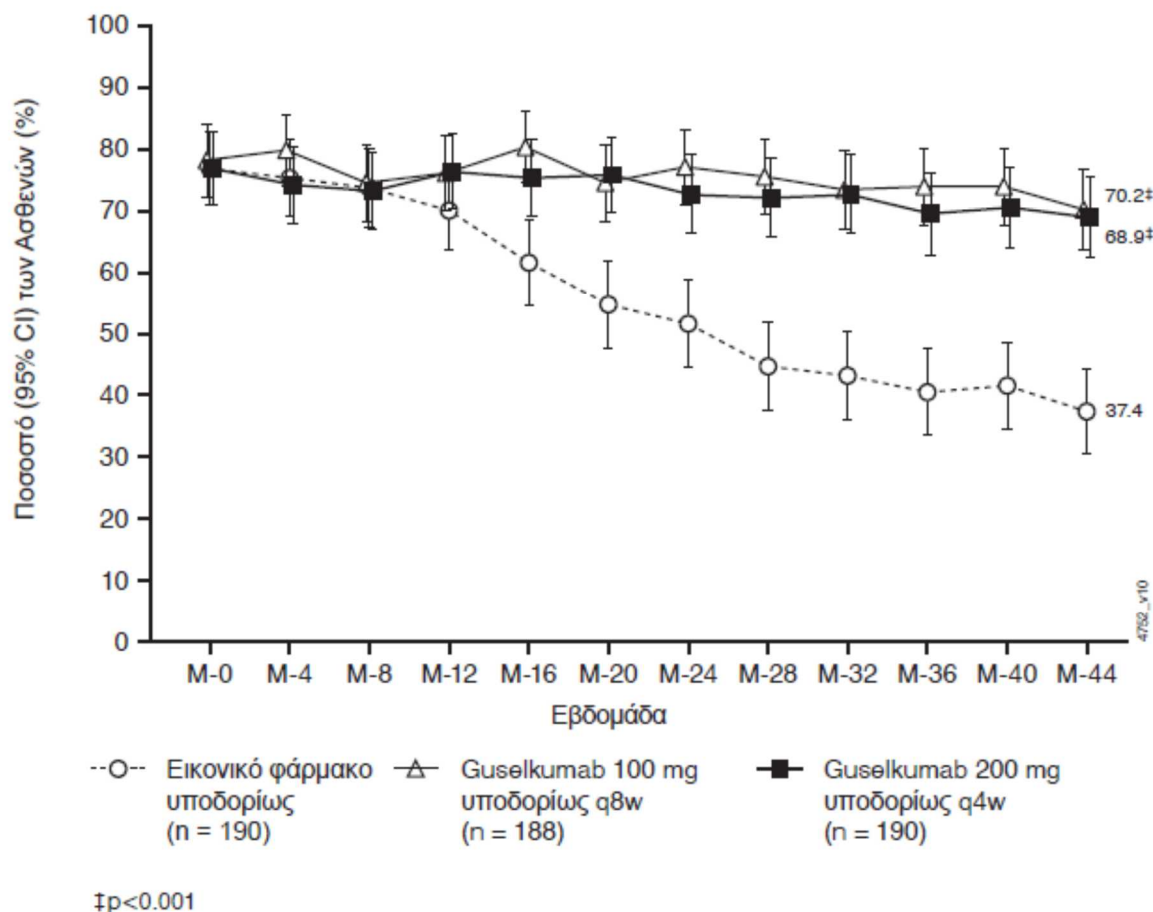
Στη μελέτη QUASAR MS εντάχθηκαν 31 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της επαγωγής 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 , οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab στη μελέτη QUASAR IS ή τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 44, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό.

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη QUASAR MS, η συμπτωματική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, και η επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες

θεραπείας με guselkumab, ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 8):

Εικόνα 8: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS



Ανταποκριθέντες σε παρατεταμένη θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, χορηγήθηκε guselkumab 200 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 12, 16 και 20. Στη μελέτη QUASAR IS, 66/120 (55%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 24. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο guselkumab την Εβδομάδα 24 εντάχθηκαν στη μελέτη QUASAR MS και έλαβαν guselkumab 200 mg υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 44 της μελέτης QUASAR MS, 83/123 (67%) από αυτούς τους ασθενείς διατηρούσαν την κλινική ανταπόκριση και 37/123 (30%) πέτυχαν κλινική ύφεση.

Ανάκτηση της αποτελεσματικότητας μετά από απώλεια της ανταπόκρισης στο guselkumab

Δεκαεννέα ασθενείς που έλαβαν guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και εμφάνισαν μια πρώτη απώλεια της ανταπόκρισης (10%) μεταξύ των Εβδομάδων 8 και 32 της μελέτης QUASAR MS έλαβαν τυφλοποιημένα δοσολογία guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 11 από αυτούς τους ασθενείς (58%) πέτυχαν συμπτωματική ανταπόκριση και 5 ασθενείς (26%) πέτυχαν συμπτωματική ύφεση μετά από 12 εβδομάδες.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Η ιστολογική ύφεση ορίστηκε ως ιστολογική βαθμολογία Geboes ≤ 2 B.0 (απουσία ουδετερόφιλων από τους βλεννογόνους [τόσο χόριο όσο και επιθήλιο], μη καταστροφή των κρυπών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes). Στη μελέτη QUASAR IS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 40% των ασθενών που

έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 19% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη QUASAR MS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε στο 59% και το 61% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 27% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η ομαλοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε ως ES 0. Στη μελέτη QUASAR IS, ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σύνθετες ιστολογικές-ενδοσκοπικές βλεννογονικές εκβάσεις

Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική ομαλοποίηση, ιστολογική ύφεση και καλπροτεκτίνη κοπράνων ≤ 250 mg/kg την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε από μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (22% και 28% έναντι 9%, αντίστοιχα).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab έδειξαν μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ και με όλες τις βαθμολογίες των επιμέρους πεδίων του IBDQ (εντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση, συστηματική λειτουργικότητα, συναισθηματική λειτουργικότητα και κοινωνική λειτουργικότητα). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab στη μελέτη QUASAR MS έως την Εβδομάδα 44.

Νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα

Έως την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, χαμηλότερα ποσοστά των ασθενών στην ομάδα του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (1,9%, 8/421 έναντι 5,4%, 15/280).

ASTRO

Στη μελέτη ASTRO, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 418 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 40 έτη (με εύρος από 18 έως 80 έτη), το 38,8% ήταν γυναίκες και το 64,6% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 28,9% ως Ασιάτες και το 3,1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (AZA, 6-MP, MTX) και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών (έως 20 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο). Κατά την έναρξη, το 77,3% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,1% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες και το 32,8% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών, αναστολέων JAK ή S1PRM δεν επιτρεπόταν. Συνολικά, 40,2% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, αναστολέα JAK και/ή S1PRM, το 58,1% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM και το 1,7% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM.

Στην ASTRO, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12, όπως ορίζεται με βάση την mMS. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (βλ. Πίνακα 15). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά

σημεία την Εβδομάδα 24 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση και ενδοσκοπική επούλωση (βλ. Πίνακα 16).

Πίνακας 15: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg Υποδόρια Επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^b
Κλινική ύφεση^c			
Συνολικός πληθυσμός	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Συμπτωματική ύφεση^d			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Ενδοσκοπική επούλωση^h			
Συνολικός πληθυσμός	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Κλινική ανταπόκρισηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^j			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8

^b Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμησης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).

^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0

^e $p < 0,001$

^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν

- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ⁱ Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes $\leq 3,1$ (που υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού)

Πίνακας 16: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 100 mg q8w Υποδόρια Ένεση ^a %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 200 mg q4w Υποδόρια Ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^d					
Συνολικός πληθυσμός	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Ενδοσκοπική επούλωση ^h					
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

- ^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες
- ^b Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες
- ^c Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμισης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).
- ^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ^e $p < 0,001$
- ^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 1 ασθενής στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 2 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

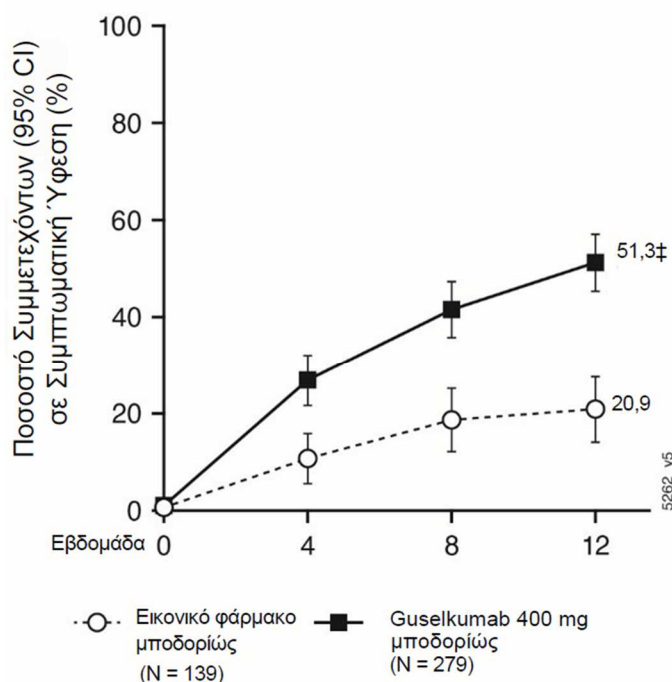
^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα

^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη ASTRO, συμπτωματική ύφεση που ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 που παρατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 12, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις ομάδες θεραπείας με guselkumab πέτυχαν συμπτωματική ύφεση σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 9):

Εικόνα 9: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO



Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε στο 21% και στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή, ακολουθούμενα από 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 16 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, ή guselkumab 200 mg χορηγούμενα ως υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση

Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο δεν εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (56% έναντι 31%) και δεν εμφάνισαν επιτακτική ανάγκη για κένωση (49% έναντι 24%) την Εβδομάδα 12.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η ειδική για τη νόσο σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το IBDQ. Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στη συνδυασμένη ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg υποδόριως (61%) πέτυχε ύφεση κατά IBDQ την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (34%).

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε είτε από στόματος κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP, MTX), και/ή σε βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη): δύο πανομοιότυπα σχεδιασμένες 48 Εβδομάδων πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (ustekinumab), παράλληλων ομάδων μελέτες (GALAXI 2 και GALAXI 3) και μία 24 Εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτη (GRAVITI). Και οι τρεις μελέτες είχαν ως σχεδιασμό τη λήψη ίδιας θεραπείας με τη φάση επαγωγής καθόλη τη διάρκεια της μελέτης: ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο guselkumab (ή στο ustekinumab για τις GALAXI 2 και GALAXI 3) διατήρησαν αυτήν την ανάθεση θεραπείας για όλη τη διάρκεια της μελέτης.

GALAXI 2 και GALAXI 3

Στις Φάσης III μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn ορίστηκε ως μια βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450 και ως μια βαθμολογία στην Απλοποιημένη Κλίμακα Ενδοσκοπική Εκτίμησης για τη νόσο του Crohn (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεικτική νόσο). Πρόσθετα κριτήρια για τις GALAXI 2/3 περιελάμβαναν μια μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων (SF) > 3 ή μέση ημερήσια βαθμολογία κοιλιακού άλγους (AP) > 1 .

Στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:2:1 για να λάβουν guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg υποδόριως q4w ως συντήρηση· ή guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδόριως q8w ως συντήρηση· ή ustekinumab περίπου 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από ustekinumab 90 mg υποδόριως q8w ως συντήρηση· ή εικονικό φάρμακο. Τα άτομα που δεν πέτυχαν ανταπόκριση με εικονικό φάρμακο έλαβαν ustekinumab ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 1.021 ασθενείς στη GALAXI 2 (n=508) και στη GALAXI 3 (n=513). Η διάμεση ηλικία ήταν 34 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 57,6% ήταν άνδρες· και το 74,3% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,3% ως Ασιάτες και το 1,5% ως Μαύροι.

Στη GALAXI 2, το 52,8% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 7,5% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,9% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 5,3% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 37,4% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 29,9% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Στη GALAXI 3, το 51,9% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,3% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 9,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,5% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 6,6% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 36,1% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 30,2% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη GALAXI 2 και στη GALAXI 3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 17 (Εβδομάδα 12) και 18 (Εβδομάδα 48). Τα αποτελέσματα από τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το ustekinumab παρουσιάζονται στους Πίνακες 19 και 20.

Πίνακας 17: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
PRO-2 ύφεση^f την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Ανταπόκριση κόπωσης^g την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 – Δύο ομάδες θεραπείας με guselkumab συνδυάστηκαν για αυτήν τη στήλη, καθώς οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα ενδοφλέβιας επαγωγής πριν από την Εβδομάδα 12.
- ^b Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150.
- ^c 9 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 38 ασθενείς στην ομάδα του ενδοφλέβιου guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.
- ^d Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^g Ανταπόκριση κόπωσης ορίζεται ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών στο ερωτηματολόγιο PROMIS-Fatigue 7a.
- ^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0.001$
- ^j $p < 0.05$

Πίνακας 18: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b	Εικονικό φάρμακο (N=72)	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^c την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	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 ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ^d Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0.001$
- ^f Συμμετέχοντες που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 θεωρήθηκε ότι δεν πέτυχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 48, ανεξάρτητα από το σκέλος θεραπείας.

Πίνακας 19: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^f την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Κλινική ύφεση^g την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^h την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Διαρκής κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ύφεση^j την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^g Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .
- ^h Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ⁱ Διαρκής κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 για το 80% όλων των επισκέψεων μεταξύ της Εβδομάδας 12 και της Εβδομάδας 48 (τουλάχιστον 8 έως 10 επισκέψεις), που πρέπει να περιλαμβάνουν την Εβδομάδα 48.
- ^j PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^k $p < 0.05$
- ^l Οι ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 48 αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από την κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12.

Πίνακας 20: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή → 90 mg q8w υποδόρια ένεση^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.

^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.

^e 14 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του ustekinumab, 21 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 17 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg υποδορίως q8w είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^f Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^g Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .

Στις GALAXI 2 και GALAXI 3, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή και σωματικό βάρος.

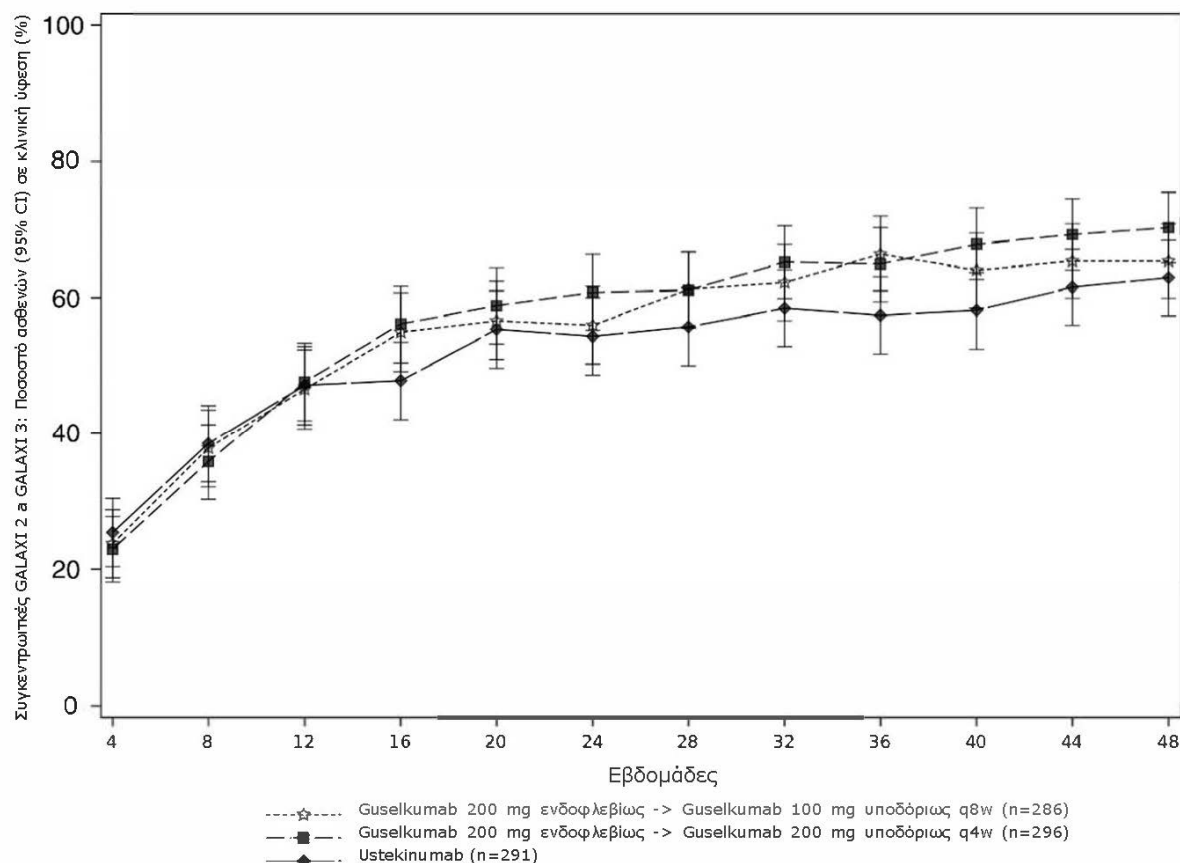
Στην ανάλυση του υποπληθυσμού στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI Φάσης III, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογικού σχήματος συντήρησης 100 mg υποδορίως q8w. Μια κλινικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με

επίπεδα CRP > 5 mg/l μετά την ολοκλήρωση της επαγωγής, για τα καταληκτικά σημεία της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 54,1% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 71,0%), της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 36,5% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 50,5%) και της PRO-2 ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 51,8% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 61,7%)

Κλινική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Οι βαθμολογίες CDAI καταγράφηκαν σε κάθε επίσκεψη ασθενή. Το ποσοστό των ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζεται στην Εικόνα 10.

Εικόνα 10: Ποσοστό ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3



Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην ομάδα θεραπείας του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν και στις δύο μελέτες έως την Εβδομάδα 48.

GRAVITI

Στη μελέτη Φάσης III GRAVITI, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, ορίστηκε ως μια βαθμολογία CDAI ≥ 220 και ≤ 450 και CD (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεϊκή νόσο) και μια μέση ημερήσια SF > 4 ή μέση ημερήσια βαθμολογία AP ≥ 2 .

Στη GRAVITI, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg q8w ως υποδόρια συντήρηση ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg q4w ως υποδόρια συντήρηση ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που πληρούσαν τα κριτήρια διάσωσης έλαβαν τη δοσολογία επαγωγής με guselkumab 400 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 16, 20 και 24, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 347 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 36 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 58,5% ήταν άνδρες και το 66% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,9% ως Ασιάτες και το 2,6% ως Μαύροι.

Στη GRAVITI, το 46,4% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, το 46,4% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 7,2% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 29,7% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 28,5% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στη μελέτη GRAVITI

	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab 400 mg υποδόρια ένεση ^a
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^f την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ύφεση^h την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg υποδορίως την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 at Week 0, Week 4

^b Κλινική ύφεση: βαθμολογία CDAI < 150

^c p< 0.001

^d 8 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 17 ασθενείς στην ομάδα του υποδόριου guselkumab 400 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^f Ενδοσκοπική ανταπόκριση: βελτίωση ≥ 50% στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη.

^g Κλινική ανταπόκριση: μείωση ≥ 100 βαθμών στη βαθμολογία CDAI από την έναρξη ή βαθμολογία CDAI < 150.

^h PRO-2 ύφεση: μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.

Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε από ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (60,9% και 58,3% έναντι 21,4% αντίστοιχα, και για τα δύο p-τιμές < 0,001). Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 60% και το 66,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ενδοσκοπική ανταπόκριση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 44,3% και το 51,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Στη GRAVITI, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την IBD, όπως αξιολογήθηκε με τη συνολική βαθμολογία IBDQ την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το guselkumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα μελέτη (PROTOSTAR) σε 120 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία και δεν ελέγχονταν επαρκώς με φωτοθεραπεία και/ή τοπικές θεραπείες. Η μελέτη PROTOSTAR διεξήχθη σε δύο μέρη. Το Μέρος 1 αποτελείτο από μια 16 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό συγκριτικό παράγοντα περίοδο ακολουθούμενη από μια μη ελεγχόμενη περίοδο απόσυρσης και επαναθεραπείας ή έναρξης θεραπείας με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52. Το Μέρος 2 αποτελείτο από ένα σκέλος ανοιχτής επισημάνσεως με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52.

Οι ενταχθέντες ασθενείς είχαν βαθμολογία IGA ≥ 3 σε κλίμακα 5 σημείων για τη συνολική βαρύτητα της νόσου, PASI ≥ 12 και ελάχιστη προσβεβλημένη BSA $\geq 10\%$, καθώς και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: 1) πολύ παχιές βλάβες, 2) κλινικά σχετική προσβολή του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ή 5) IGA=4. Άτομα με σταγονοειδή, ερυθροδερμική ή φλυκταινώδη ψωρίαση αποκλείστηκαν.

Στο Μέρος 1, 92 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση είτε guselkumab (n=41) είτε εικονικού φαρμάκου (n=25) τις Εβδομάδες 0, 4 και 12, ή έναν ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα (n=26) εβδομαδιαίως. Στο Μέρος 2, 28 επιπλέον έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση guselkumab την Εβδομάδα 0, 4, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες. Στην ομάδα του guselkumab, οι ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 70 kg έλαβαν 1,3 mg/kg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα των 45 mg/0,45 ml, και οι ασθενείς με σωματικό βάρος 70 kg και άνω έλαβαν 100 mg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη σύριγγα.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή 1 («ελάχιστη νόσος») την Εβδομάδα 16. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90, βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 16.

Από τους 92 ασθενείς στο ελεγχόμενο μέρος της μελέτης, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Συνολικά, πάνω από το 55% ήταν άνδρες, το 85% ήταν λευκοί, το μέσο σωματικό βάρος ήταν περίπου 57,3 kg και η μέση ηλικία ήταν 12,9 έτη, με το 33% των ασθενών ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων θεραπείας, με διάμεσο BSA κατά την έναρξη 20%, διάμεση βαθμολογία PASI κατά την έναρξη περίπου 17 και βαθμολογία IGA κατά την έναρξη «σοβαρή» για το 20% (εικονικό φάρμακο) και το 24% (guselkumab) των ασθενών και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας το 3,3% των ασθενών

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις των εκβάσεων για την ενεργότητα της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 22 παρακάτω.

Πίνακας 22: Σύνοψη των καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 16 στη μελέτη PROTOSTAR

	Εικονικό φάρμακο (N=25)	Guselkumab (N=41)	Τιμή p
Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0) ή «ελάχιστη νόσος» (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Ανταποκριθέντες PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Ανταποκριθέντες PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Ανταποκριθέντες PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Μεταβολή στον CDLQI από την έναρξη της μελέτης, μέση μεταβολή LS (95% CI) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	<0,001

CDLQI = Παιδιατρικός Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής

^a μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Πέρα από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 16 εβδομάδων στο Μέρος 1 της μελέτης PROTOSTAR, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και πέτυχαν PASI 90 την Εβδομάδα 16 αποσύρθηκαν από τη θεραπεία. Απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 σημειώθηκε ήδη από τις 12 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab με διάμεσο χρόνο έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 24 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16, το 72,2% των ασθενών που έλαβαν επιπλέον 32 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 52 και το 61,1% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 52.

Σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 0 οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 και μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab, το 95,0% και το 65,0% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και PASI 90, αντίστοιχα, την Εβδομάδα 52.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg σε υγιή άτομα, το guselkumab πέτυχε μέση ($\pm$ SD) μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml σε περίπου 5,5 ημέρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του guselkumab μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 49% σε υγιή άτομα.

Σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, μετά από υποδόριες χορηγήσεις guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20. Η μέση ($\pm$ SD) κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ήταν $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml και $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml. Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με ψωρίαση. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν επίσης περίπου 1,2 mcg/ml. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg κάθε 4 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 3,8 mcg/ml.

Η φαρμακοκινητική του guselkumab ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Μετά το συνιστώμενο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 200 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 ήταν 68,27 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 70,5 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Μετά το συνιστώμενο υποδόριο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 400 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 εκτιμήθηκε ότι είναι 28,8 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 27,7 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μετά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επαγωγής ήταν παρόμοια μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια επαγωγή.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,4 mcg/ml and 10,7 mcg/ml, αντίστοιχα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,2 mcg/ml και 10,1 mcg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμαινόταν από περίπου 7 έως 10 l σε όλες τις μελέτες.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής οδός μέσω της οποίας μεταβολίζεται το guselkumab δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, αναμένεται η διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμάνθηκε από 0,288 έως 0,479 l/ημέρα σε όλες τις μελέτες. Η μέση ημίσεια ζωής ($T_{1/2}$) του guselkumab ήταν περίπου 17 ημέρες σε υγιή άτομα και περίπου 15 έως 18 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε όλες τις μελέτες και περίπου 17 ημέρες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, AZA, 6-MP, από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και csDMARD, όπως MTX, δεν επηρέασε την κάθαρση του guselkumab.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση του guselkumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης έπειτα από εφάπαξ υποδόρια ένεση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 10 mg έως 300 mg σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό είχαν περίπου αναλογική σχέση με τη δόση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια ένεση guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg (βλ. παράγραφο 4.2) και βρίσκονταν εντός του εύρους εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα οδηγεί σε παρόμοια προβλεπόμενη έκθεση του ορού στο guselkumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε σύγκριση με τους ενήλικες σε όλο το εύρος σωματικού βάρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Από τους 1.384 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, 70 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 746 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III, 38 ασθενείς συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 859 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης II/III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 52 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 9 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 1.009 ασθενείς με νόσο του Crohn που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 39 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 5 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έδειξαν εμφανή μεταβολή στην εκτίμηση CL/F σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, γεγονός που δείχνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του guselkumab. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου guselkumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Ομοίως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση του guselkumab, δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυττάριου καταβολισμού. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της κρεατινίνης ή η ηπατική λειτουργία δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κάθαρση του guselkumab.

Σωματικό βάρος

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του guselkumab αυξάνονται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, δεδομένα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι δεν αιτιολογείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, το guselkumab ήταν καλά ανεκτό μέσω της ενδοφλέβιας και της υποδόριας οδού χορήγησης. Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση των 50 mg/kg σε πιθήκους οδήγησε σε τιμές έκθεσης (AUC) που ήταν τουλάχιστον 23 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες τιμές κλινικής έκθεσης μετά από δόση των 200 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ανοσοτοξικές επιδράσεις ή φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή σε μια στοχευμένη φαρμακολογική μελέτη της καρδιαγγειακής ασφάλειας σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές μεταβολές στις ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις ζώων που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες, ή μετά την 12 εβδομάδων περίοδο αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της οποίας η δραστική ουσία ήταν ανιχνεύσιμη στον ορό.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης ή καρκινογένεσης με το guselkumab.

Το guselkumab δεν ανιχνεύτηκε στο γάλα των πιθήκων cynomolgus σε μετρήσεις την ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, προσαρτημένη βελόνα και κάλυμμα βελόνας, με αυτόματο προστατευτικό βελόνας. Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη σύριγγα και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας από το ψυγείο, διατηρήστε την προγεμισμένη σύριγγα μέσα στη συσκευασία και αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης του Tremfya. Η προγεμισμένη σύριγγα δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Πριν από τη χρήση, συνιστάται η οπτική επιθεώρηση της προγεμισμένης σύριγγας. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Το Tremfya δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Σε κάθε συσκευασία παρέχεται ένα φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιγράφει πλήρως την προετοιμασία και χορήγηση της προγεμισμένης σύριγγας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/001 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/17/1234/004 2 προγεμισμένες σύριγγες

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.

Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.

Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια, με pH στόχο 5,8 και οσμωγραμμομοριακότητα κατ' όγκο κατά προσέγγιση 367,5 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωρίαση κατά πλάκας ενηλίκων

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας έως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Tremfya, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (MTX), ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή παρουσίασαν δυσανεξία σε μία προηγούμενη θεραπεία με τροποποιητικό της νόσου αντιρρευματικό φάρμακο (DMARD) (βλ. παράγραφο 5.1).

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες αυτό ενδείκνυται.

Δοσολογία

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις Εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες (q8w).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η συνιστώμενη δόση είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση τις Εβδομάδες 0 και 4, ακολουθούμενες από μια δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Για τους ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο αρθρικής βλάβης σύμφωνα με την κλινική κρίση, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης 100 mg κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ανταπόκριση μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Ελκώδης κολίτιδα

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας δόσης συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενης με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 200 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Νόσος του Crohn

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενός δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενο με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 200 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχεια, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και πολύ περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tremfya δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Σε γενικές γραμμές, αυτές οι καταστάσεις δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων, και δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποβολή του guselkumab, βλ. παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn και ψωριασική αρθρίτιδα και σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών με ψωρίαση δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών λόγω ανεπαρκών δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα για τα άλλα σκευάσματα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση μόνο. Οι θέσεις της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τον μηρό και το οπίσθιο μέρος των βραχιόνων. Το Tremfya δεν πρέπει να ενίεται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, σκληρό, παχυσμένο ή φολιδωτό. Εάν είναι δυνατό, οι περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση θα πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική των υποδόριων ενέσεων, οι ασθενείς μπορούν να αυτοχορηγήσουν το Tremfya εάν ο ιατρός το κρίνει σκόπιμο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση των ασθενών. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία στους ασθενείς να χορηγούν την πλήρη ποσότητα του διαλύματος σύμφωνα με τις «Οδηγίες χρήσης» που παρέχονται στο κουτί.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Το guselkumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη.

Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν guselkumab θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του guselkumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη συνταγογράφηση του guselkumab q4w στην ψωριασική αρθρίτιδα, συνιστάται η αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας και εφεξής, σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση των ασθενών. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και πιθανολογείται φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Ανοσοποιήσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανοποιημένα εμβόλια.

Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευούνται την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεχόμενο σε πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP450

Σε μία μελέτη Φάσης I σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι αλλαγές στις συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC_{inf}) της μιδαζολάμης, της S-βαρφαρίνης, της ομεπραζόλης, της δεξτρομεθορφάνης και της καφεΐνης μετά από εφάπαξ δόση guselkumab δεν ήταν κλινικά σχετικές, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο guselkumab και τα υποστρώματα διαφόρων CYP ενζύμων (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP1A2) δεν είναι πιθανές. Δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του guselkumab με υποστρώματα του CYP450.

Συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοθεραπεία

Σε μελέτες ψωρίασης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων, ή φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, η ταυτόχρονη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

Σε μελέτες ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (π.χ. αζαθειοπρίνης [AZA], 6-μερκαπτοπουρίνης [6-MP]) ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του guselkumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/κύησης, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Tremfya κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το guselkumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για ένα βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή θα αποφεύγεται η θεραπεία με το Tremfya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Βλ. παράγραφο 5.3 για πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του guselkumab στο ζωικό γάλα (πιθήκους cynomolgus).

Γονιμότητα

Η επίδραση του guselkumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tremfya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (περίπου 8% των ασθενών σε μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, 11% των ασθενών σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και 15% των ασθενών στις κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya είναι παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη

γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Δερμοφυτιάσεις
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τρανσαμινάσες αυξημένες

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, υπερτρανσαμιναιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (8,6% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q4w και 8,3% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) ήταν $\leq 3 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινασών από > 3 έως $\leq 5 \times$ ULN και $> 5 \times$ ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του guselkumab q4w σε σύγκριση με την ομάδα του guselkumab q8w (Πίνακας 2). Παρόμοιο μοτίβο συχνότητας ανά επίπεδο βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε μέχρι το τέλος της διάρκειας 2 ετών, Φάσης III κλινικής μελέτης για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Πίνακας 2: Συχνότητα ασθενών με αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά την έναρξη της μελέτης σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας

	Μέχρι την Εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 έως ≤3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως ≤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%
AST					
>1 έως ≤3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως ≤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 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος.

^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της μελέτης και μετατάχθηκαν σε guselkumab δεν συμπεριλαμβάνονται.

^c αριθμός ασθενών με τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης για τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση εντός της χρονικής περιόδου.

Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, μέχρι το 1 έτος, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών (της ALT και της AST) για τη δόση του guselkumab q8w ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τη δόση του guselkumab q4w στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι τα 5 έτη, η επίπτωση της αύξησης των τρανσαμινασών δεν αυξήθηκε ανά έτος θεραπείας με guselkumab. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών ήταν $\leq 3 \times \text{ULN}$.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου επαγωγής (Εβδομάδα 0-12), ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (1,7% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6% των ασθενών). Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 4,1% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, η συχνότητα των αυξήσεων των ALT ή AST ήταν χαμηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες Φάσης III για την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου (Εβδομάδα 12), ALT ($< 1\%$ των ασθενών) και AST ($< 1\%$ των ασθενών) αυξήσεις $\geq 3 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ALT και/ή AST αυξήσεις $\geq 3 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν στο 2,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε

σύγκριση με 1,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν guselkumab. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερίτιδα

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 264, το 5,8% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του guselkumab έως την Εβδομάδα 264. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το guselkumab και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Έως την Εβδομάδα 264, το 0,4% των ενέσεων guselkumab σχετίζονταν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και μία οδήγησε σε διακοπή του guselkumab.

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q8w, 4 (1,1%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q4w και 1 (0,3%) ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας ασθενής διέκοψε το guselkumab λόγω αντίδρασης στη θέση ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες του guselkumab q8w και q4w αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίζεται με αντιδράσεις στη θέση ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα έως την Εβδομάδα 44, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7,9% (2,5% των ενέσεων) στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg υποδορίως q4w (το guselkumab 200 mg χορηγήθηκε ως δύο ενέσεις των 100 mg στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα) και καμία αντίδραση στη θέση ένεσης στην ομάδα που έλαβε guselkumab 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης II και Φάσης III κλινικές μελέτες για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 4,1% (0,8% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 1,4% (0,6% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Συνολικά οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης III κλινική μελέτη για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7% (1,3% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 4,3% (0,7% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές Φάσης III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 264 εβδομάδες θεραπείας. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 5% είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,76% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 12% (n=58) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab για διάστημα έως 56 εβδομάδων ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 16% (n=9) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 2% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μια ανάλυση Φάσης III έως και την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 5% (n=30) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 7% (n=2) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μία Φάσης III ανάλυση έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn, που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από αυτούς τους ασθενείς, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκε σε μια Φάσης III, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας.

Αυτή η κλινική μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια για έως και 52 εβδομάδες σε 120 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών. Το προφίλ ασφάλειας της υποδόριας ένεσης guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών ήταν σε συμφωνία με το προφίλ ασφάλειας που αναφέρθηκε στις μελέτες της ψωρίασης κατά πλάκας των ενηλίκων (βλ. παράγραφο 4.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Ενδοφλέβιες δόσεις guselkumab έως και 1.200 mg καθώς και υποδόριες δόσεις έως και 400 mg ως εφάπαξ δοσολογία σε μια επίσκεψη έχουν χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC16.

Μηχανισμός δράσης

Το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1λ που συνδέεται εκλεκτικά με την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη 23 (IL-23) με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια μέσω της περιοχής σύνδεσης αντιγόνου. Η IL-23 είναι μία κυτοκίνη, η οποία συμμετέχει στις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Αποκλείοντας την πρόσδεση της IL-23 στον υποδοχέα της, το guselkumab αναστέλλει την εξαρτώμενη από την IL-23 κυτταρική σηματοδότηση και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στον ιστό του παχέος εντέρου. Σε μοντέλα *in vitro*, το guselkumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-23, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της IL-23 στην κυτταρική επιφάνεια και διαταράσσοντας τη διαμεσολαβούμενη από την IL-23-σηματοδότηση, ενεργοποίηση και αλληλουχία κυτταροκινών. Το guselkumab ασκεί κλινικές επιδράσεις στην ψωρίαση κατά πλάκας, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn μέσω αποκλεισμού της οδού της κυτταροκίνης IL-23.

Έχει διαπιστωθεί ότι τα μυελοειδή κύτταρα που εκφράζουν τον Fc-γ υποδοχέα 1 (CD64) είναι κυρίαρχη πηγή της IL-23 στον φλεγμονώδη ιστό, στην ψωρίαση, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Το guselkumab έχει επιδείξει *in vitro* παρεμπόδιση της IL-23 και πρόσδεση στο CD64. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το guselkumab είναι σε θέση να εξουδετερώσει την IL-23 στην κυτταρική πηγή της φλεγμονής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία Φάσης I μελέτη, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων της οδού IL-23/Th17 και των σχετιζόμενων με την ψωρίαση προφίλ γονιδιακής έκφρασης, όπως φαίνεται από τις αναλύσεις mRNA που ελήφθη από βιοψίες από πάσχουσες περιοχές του δέρματος ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Στην ίδια μελέτη Φάσης I, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε βελτίωση των ιστολογικών δεικτών της ψωρίασης την Εβδομάδα 12, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιδερμικού πάχους και της πυκνότητας των Τ-κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε μελέτες Φάσης II και Φάσης III της ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με το κλινικό όφελος που έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με guselkumab στην ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε Φάσης III μελέτες, τα επίπεδα ορού των πρωτεϊνών οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A ορού και IL-6 καθώς και των Th17 εκτελεστικών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F και IL-22 ήταν αυξημένα στην έναρξη της μελέτης. Το guselkumab μείωσε τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το guselkumab μείωσε ακόμη περισσότερο τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έως την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης και με το εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειώσεις των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, οι οποίες διατηρήθηκαν επί ένα έτος θεραπείας συντήρησης. Τα επίπεδα στον ορό των πρωτεϊνών IL-17A, IL-22 και IFN γ ήταν μειωμένα ήδη από την Εβδομάδα 4 και συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής. Το guselkumab μείωσε επίσης τα επίπεδα RNA της IL-17A, της IL-22 και της IFN γ στη βιοψία του βλεννογόνου του παχέος εντέρου την Εβδομάδα 12.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό παράγοντα, Φάσης III μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία.

VOYAGE 1 και VOYAGE 2

Δύο μελέτες (VOYAGE 1 και VOYAGE 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου και του adalimumab σε 1.829 ενήλικες ασθενείς. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab (N=825) έλαβαν 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες (q8w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 2). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab (N=582) έλαβαν 80 mg την Εβδομάδα 0 και 40 mg την Εβδομάδα 1 και εν συνεχεία 40 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα (q2w) έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) και την Εβδομάδα 23 (VOYAGE 2). Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (N=422) έλαβαν guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 1, όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0, ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 52. Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 0 και πέτυχαν ανταπόκριση του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας της Ψωρίασης (PASI) 90 την Εβδομάδα 28, τυχαιοποιήθηκαν εκ νέου είτε σε συνέχιση της θεραπείας με guselkumab q8w (θεραπεία συντήρησης) ή σε λήψη εικονικού φαρμάκου (θεραπεία απόσυρσης). Οι ασθενείς υπό θεραπεία απόσυρσης ξεκίνησαν εκ νέου τη θεραπεία με guselkumab (χορήγηση τη στιγμή της επανέναρξης της θεραπείας, 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία q8w) όταν εμφάνισαν τουλάχιστον 50% απώλεια της βελτίωσης του PASI που είχαν επιτύχει την Εβδομάδα 28. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με adalimumab την Εβδομάδα 0 και δεν πέτυχαν ανταπόκριση

PASI 90 έλαβαν guselkumab τις Εβδομάδες 28 και 32 και εν συνεχεία q8w. Στη μελέτη VOYAGE 2, όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν να λαμβάνουν ανοικτή θεραπεία με guselkumab q8w την Εβδομάδα 76.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ των πληθυσμών των μελετών VOYAGE 1 και 2 με διάμεση επιφάνεια σώματος (BSA) 22% και 24%, διάμεση αρχική βαθμολογία PASI 19 και για τις δύο μελέτες, διάμεση αρχική βαθμολογία δερματολογικού δείκτη ποιότητας ζωής (DLQI) 14 και 14,5, αρχική βαθμολογία γενικής αξιολόγησης από τον ερευνητή (IGA) «σοβαρή νόσος» για το 25% και το 23% των ασθενών, και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 19% και το 18% των ασθενών, αντίστοιχα.

Από το σύνολο των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2, το 32% και 29% δεν είχαν λάβει ούτε συμβατική συστηματική θεραπεία ούτε βιολογική θεραπεία, το 54% και 57% είχαν λάβει προηγουμένως φωτοθεραπεία και το 62% και 64% είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία, αντίστοιχα. Και στις δύο μελέτες, το 21% είχαν λάβει προηγουμένως βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων του 11% που είχαν λάβει τουλάχιστον έναν παράγοντα έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα) και περίπου του 10% που είχαν λάβει έναν παράγοντα αντι-IL-12/IL-23.

Η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε ως προς την συνολική δερματοπάθεια, την περιοχική νόσο (τριχωτό της κεφαλής, παλάμες και πέλματα και όνυχες), και την ποιότητα ζωής και τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις. Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία στις VOYAGE 1 και 2 ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» (IGA 0/1) και ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 έναντι του εικονικού φαρμάκου (βλ. Πίνακα 3).

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντική βελτίωση των δεικτών ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και το adalimumab την Εβδομάδα 16 και σε σύγκριση με το adalimumab τις Εβδομάδες 24 και 48. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το κύριο και τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 παρακάτω.

Πίνακας 3: Σύνοψη των κλινικών ανταποκρίσεων στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

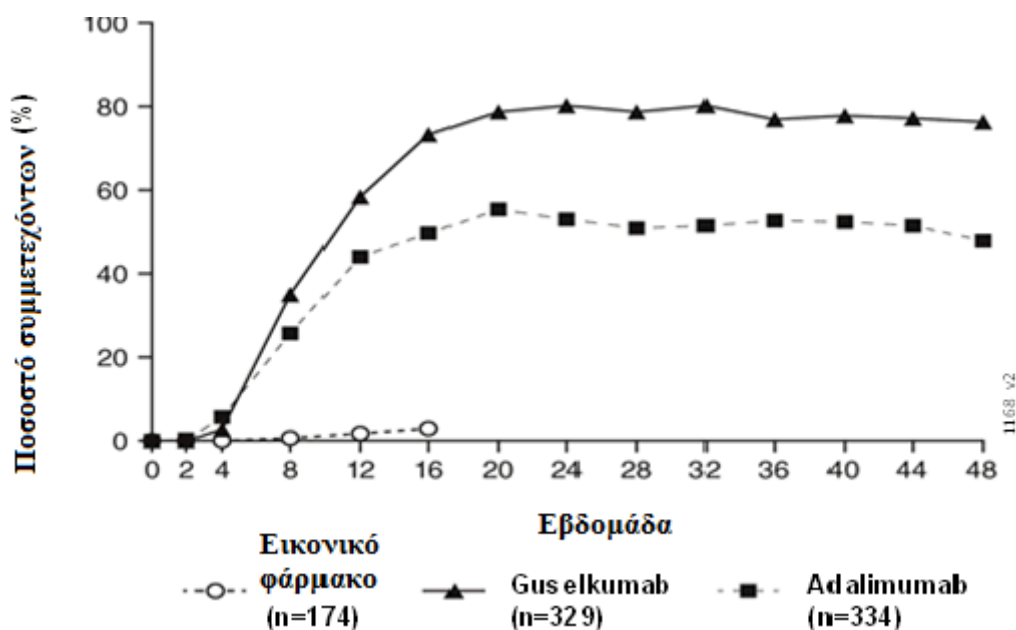
	Αριθμός ασθενών (%)					
	Εικονικό φάρμακο (N=174)	VOYAGE 1 guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	Εικονικό φάρμακο (N=248)	VOYAGE 2 guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Εβδομάδα 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (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
Εβδομάδα 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^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
Εβδομάδα 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) ^c	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

- ^a $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.
- ^b $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.
- ^c $p < 0,001$ για τις συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία.
- ^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.
- ^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και adalimumab.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

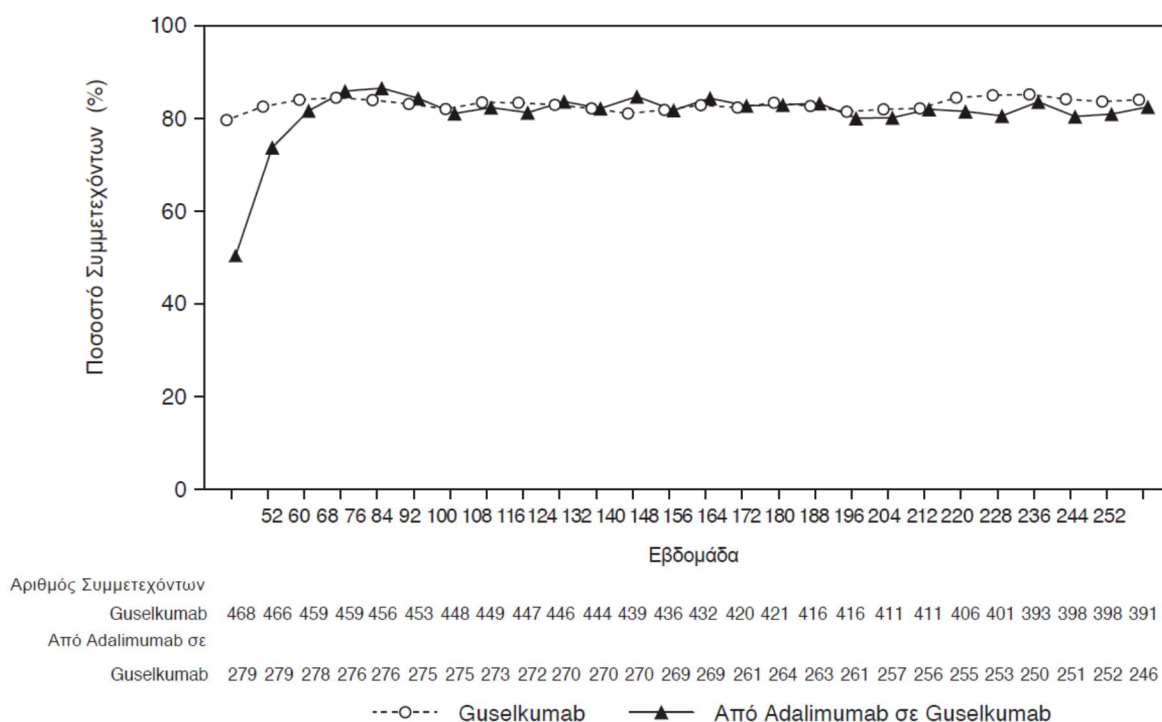
Το guselkumab επέδειξε ταχεία έναρξη της αποτελεσματικότητας, με σημαντικά υψηλότερη ποσοστιαία βελτίωση του PASI σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 2 ($p < 0,001$). Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ήταν αριθμητικά υψηλότερο για το guselkumab σε σύγκριση με το adalimumab ξεκινώντας την Εβδομάδα 8, και η διαφορά έφθασε στη μέγιστη τιμή περίπου την Εβδομάδα 20 (VOYAGE 1 και 2) και διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) (βλέπε Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη VOYAGE 1



Στη μελέτη VOYAGE 1, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 252. Για ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab την Εβδομάδα 0 οι οποίοι μετατάχθηκαν σε guselkumab την Εβδομάδα 52, το ποσοστό ανταπόκρισης PASI 90 αυξήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 76 και στη συνέχεια διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 252 (βλέπε Εικόνα 2).

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 ανά επίσκεψη στη φάση ανοιχτής επισημάνσης στη μελέτη VOYAGE 1



Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab καταδείχθηκαν ανεξάρτητα από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, το σωματικό βάρος, τις περιοχές σχηματισμού των πλακών, την αρχική βαρύτητα κατά PASI, τη συνυπάρχουσα ψωριασική αρθρίτιδα και την προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα. Το guselkumab ήταν αποτελεσματικό σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως συμβατική συστηματική θεραπεία και θεραπεία με βιολογικό παράγοντα, καθώς και σε ασθενείς που είχαν εκτεθεί σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Στη μελέτη VOYAGE 2, το 88,6% των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία συντήρησης με guselkumab την Εβδομάδα 48 πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 σε σύγκριση με το 36,8% των ασθενών που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία την Εβδομάδα 28 ($p < 0,001$). Σημειώθηκε απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab, με διάμεσο χρονικό διάστημα έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 15 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που αποσύρθηκαν από τη θεραπεία και στη συνέχεια ξεκίνησαν εκ νέου το guselkumab, το 80% είχε ανακτήσει ανταπόκριση PASI 90 όταν αξιολογήθηκε 20 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Στη μελέτη VOYAGE 2, από τους 112 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε adalimumab και δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 66% και το 76% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 μετά από 20 και 44 εβδομάδες θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Επιπλέον, μεταξύ των 95 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε guselkumab οι οποίοι απέτυχαν να επιτύχουν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 28, το 36% και το 41% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 με επιπλέον 20 και 44 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab, αντίστοιχα. Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετατάχθηκαν από adalimumab σε guselkumab.

Περιοχική νόσος

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις της ψωρίασης του τριχωτού της κεφαλής, των παλαμών και πελμάτων και των ονύχων (όπως μετρήθηκε με την Ειδική για το Τριχωτό της Κεφαλής Γενική Αξιολόγηση από τον Ερευνητή [ss-IGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Παλαμών και/ή Πελμάτων από τον Ιατρό [hf-PGA], τη Γενική Αξιολόγηση των Ονύχων από τον Ιατρό [f-PGA] και το Δείκτη Βαρύτητας της Ψωρίασης των Ονύχων [NAPSI], αντίστοιχα) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την

Εβδομάδα 16 ($p < 0,001$, Πίνακας 4). Το guselkumab επέδειξε ανωτερότητα σε σύγκριση με το adalimumab ως προς την ψωρίαση του τριχωτού της κεφαλής και των παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, εκτός από την ψωρίαση παλαμών και πελμάτων την Εβδομάδα 24 [VOYAGE 2] και την Εβδομάδα 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Πίνακας 4: Σύνοψη των ανταποκρίσεων της περιοχικής νόσου στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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 (%)						
Εβδομάδα 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
Ποσοστιαία βελτίωση, μέση τιμή (SD)						
Εβδομάδα 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 Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς με αρχική βαθμολογία ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 ή αρχική βαθμολογία NAPSI > 0 .

^b Περιλαμβάνει μόνο ασθενείς που πέτυχαν βελτίωση ≥ 2 της βαθμολογίας ss-IGA και/ή hf-PGA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης.

^c $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

^d δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^e $p < 0,001$ για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής / Αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις

Στις μελέτες VOYAGE 1 και 2 παρατηρήθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής με βάση τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI) και στα αναφερόμενα από τους ασθενείς συμπτώματα (κνησμός, άλγος, αίσθημα καύσου, αίσθημα νυγμού και τάση δέρματος) και σημεία (ξηρότητα δέρματος, σκασμένο δέρμα, αποφολίδωση, απολέπιση, ερυθρότητα και αιμορραγία) της ψωρίασης με βάση το Ημερολόγιο Συμπτωμάτων και Σημείων Ψωρίασης (PSSD) στους ασθενείς που έλαβαν guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16 (Πίνακας 5). Τα σημεία βελτίωσης στις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 24 (VOYAGE 1 και 2) και την Εβδομάδα 48 (VOYAGE 1). Στη μελέτη VOYAGE 1, αυτές οι βελτιώσεις στους ασθενείς που έλαβαν συνεχή θεραπεία με guselkumab διατηρήθηκαν στη φάση της ανοιχτής επισήμανσης έως την Εβδομάδα 252 (Πίνακας 6).

Πίνακας 5: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων την εβδομάδα 16 στις μελέτες VOYAGE 1 και VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab	Εικονικό φάρμακο	guselkumab	adalimumab
DLQI, ασθενείς με αρχική βαθμολογία	170	322	328	248	495	247
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, μέση τιμή (τυπική απόκλιση)						
Εβδομάδα 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD Βαθμολογία συμπτωμάτων, ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	273	198	410	200

Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD Βαθμολογία σημείων , ασθενείς με αρχική βαθμολογία > 0	129	248	274	198	411	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)						
Εβδομάδα 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου.

^b δεν διεξήχθησαν συγκρίσεις μεταξύ guselkumab και adalimumab.

^c p < 0,001 για τη σύγκριση μεταξύ guselkumab και εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 6: Σύνοψη των αναφερόμενων από τους ασθενείς εκβάσεων κατά τη φάση της ανοιχτής επισημάνσης στη μελέτη VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252	Εβδομάδα 76	Εβδομάδα 156	Εβδομάδα 252
DLQI βαθμολογία > 1 κατά την έναρξη, n	445	420	374	264	255	235
Ασθενείς με DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD Βαθμολογία Συμπτωμάτων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	227	218	200
Βαθμολογία συμπτωμάτων = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD Βαθμολογία Σημείων , ασθενείς με βαθμολογία κατά την έναρξη > 0	347	327	297	228	219	201
Βαθμολογία σημείων = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

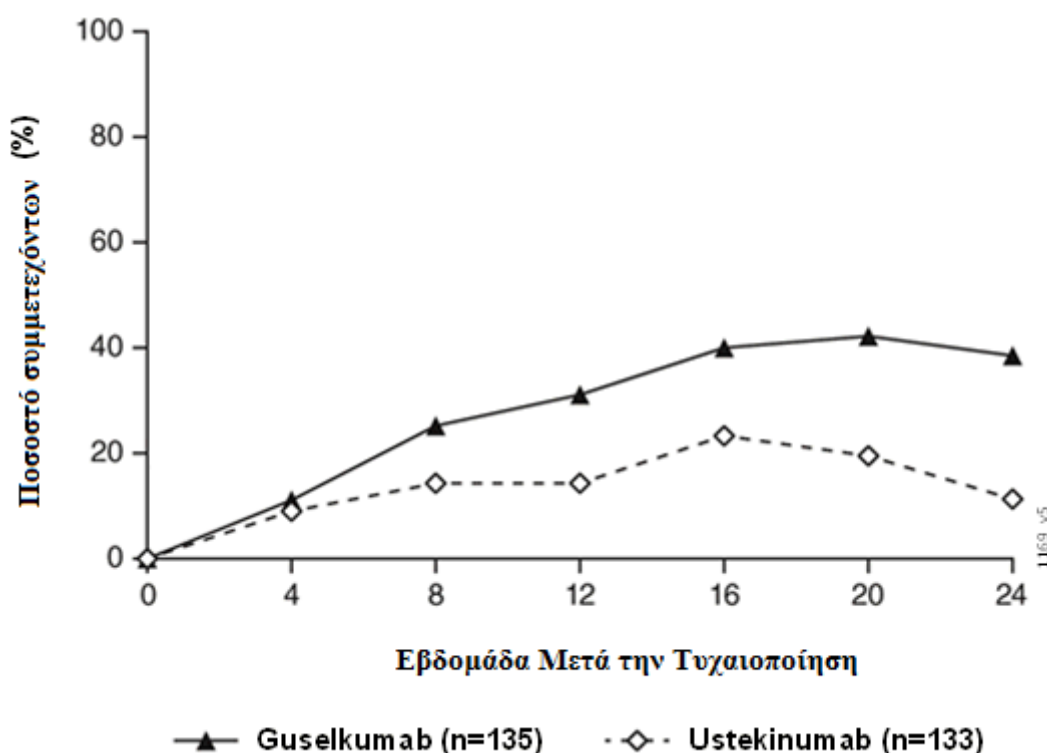
Στη μελέτη VOYAGE 2, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab είχαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, του άγχους, της κατάθλιψης και των δεικτών εργασιακών περιορισμών την Εβδομάδα 16 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σύμφωνα με το Συνοπτικό Ερωτηματολόγιο έρευνας της υγείας 36 στοιχείων (SF-36), την Νοσοκομειακή Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης (HADS) και το Ερωτηματολόγιο Εργασιακών Περιορισμών (WLQ), αντίστοιχα. Όλες οι βελτιώσεις στα SF-36, HADS και WLQ διατηρήθηκαν έως την Εβδομάδα 48 και κατά τη φάση της ανοιχτής επισημάνσης έως την Εβδομάδα 252 στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης την Εβδομάδα 28.

NAVIGATE

Η μελέτη NAVIGATE εξέτασε την αποτελεσματικότητα του guselkumab σε ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση (δηλ., που δεν πέτυχαν ανταπόκριση «χωρίς νόσο» ή «ελάχιστη νόσος» που ορίζεται ως βαθμολογία IGA ≥ 2) στο ustekinumab την Εβδομάδα 16. Όλοι οι ασθενείς (N=871) έλαβαν ανοικτή θεραπεία με ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg και 90 mg > 100 kg) τις Εβδομάδες 0 και 4. Την Εβδομάδα 16, 268 ασθενείς με βαθμολογία IGA ≥ 2 τυχαιοποιήθηκαν σε συνέχιση της θεραπείας με ustekinumab (N=133) q12w ή σε έναρξη θεραπείας με guselkumab (N=135) τις Εβδομάδες 16, 20 και εν συνεχεία q8w. Τα χαρακτηριστικά αναφοράς για τους τυχαιοποιημένους ασθενείς ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες VOYAGE 1 και 2.

Μετά την τυχαιοποίηση, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν ο αριθμός των επισκέψεων μετά την τυχαιοποίηση μεταξύ των Εβδομάδων 12 και 24, στις οποίες οι ασθενείς πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και εμφάνισαν βελτίωση ≥ 2 βαθμών. Οι ασθενείς εξετάστηκαν σε διαστήματα των τεσσάρων εβδομάδων για συνολικά τέσσερις επισκέψεις. Από τους ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στο ustekinumab κατά την τυχαιοποίηση, παρατηρήθηκε σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση της αποτελεσματικότητας σε εκείνους που μετέβησαν σε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με τους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία με ustekinumab. Από τις 12 έως τις 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 με βελτίωση ≥ 2 βαθμών δύο φορές συχνότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab (μέση τιμή 1,5 έναντι 0,7 επισκέψεων, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Επιπλέον, στις 12 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν guselkumab, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν ustekinumab, πέτυχαν βαθμολογία IGA 0/1 και βελτίωση ≥ 2 βαθμών (31,1% έναντι 14,3%, αντίστοιχα, $p = 0,001$) και ανταπόκριση PASI 90 (48% έναντι 23%, αντίστοιχα, $p < 0,001$). Διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και ustekinumab σημειώθηκαν ήδη από τις 4 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (11,1% και 9,0%, αντίστοιχα), και έφθασαν στη μέγιστη τιμή 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (βλ. Εικόνα 3). Δεν παρατηρήθηκαν νέα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς που μετέβησαν από ustekinumab σε guselkumab.

Εικόνα 3: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA «χωρίς νόσο» (0) ή «ελάχιστη νόσος» (1) και βελτίωση τουλάχιστον 2 βαθμών στην IGA από την εβδομάδα 0 έως την εβδομάδα 24 ανά επίσκεψη μετά την τυχαιοποίηση, στη μελέτη NAVIGATE



ECLIPSE

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab διερευνήθηκαν επίσης σε μία διπλά τυφλή μελέτη έναντι του secukinumab. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη guselkumab (N = 534, 100 mg την Εβδομάδα 0, 4 και q8w μετέπειτα) ή secukinumab (N = 514, 300 mg την Εβδομάδα 0, 1, 2, 3, 4 και q4w μετέπειτα). Η τελευταία δόση χορηγήθηκε την εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες θεραπείας.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν σε συμφωνία με αυτά ενός πληθυσμού με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας με ένα διάμεσο BSA 20%, μία διάμεση βαθμολογία PASI 18 και μία βαθμολογία IGA σοβαρή για το 24% των ασθενών.

Το guselkumab ήταν ανώτερο του secukinumab όπως εκτιμήθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της ανταπόκρισης PASI 90 την Εβδομάδα 48 (84,5% έναντι 70,0%, $p < 0,001$). Τα συγκριτικά ποσοστά για την ανταπόκριση PASI παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7: Ποσοστά ανταπόκρισης PASI στη μελέτη ECLIPSE

	Αριθμός ασθενών (%)	
	guselkumab (N = 534)	secukinumab (N = 514)
Πρωτεύον Καταληκτικό Σημείο		
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 48	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Μείζονα Δευτερεύοντα Καταληκτικά Σημεία		
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 48	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
Ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 12	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
Ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 12	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
Ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 48	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

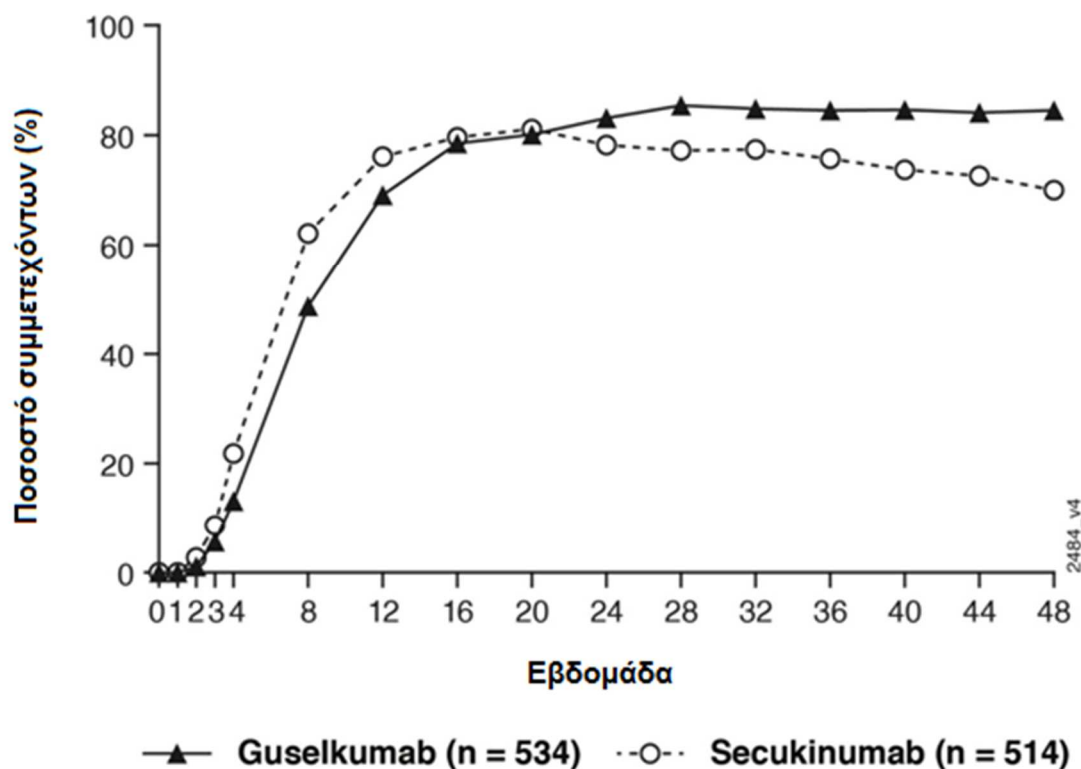
^a $p < 0,001$ για ανωτερότητα

^b $p < 0,001$ για μη κατωτερότητα, $p = 0.062$ για ανωτερότητα

^c δεν πραγματοποιήθηκε επίσημος στατιστικός έλεγχος

Τα ποσοστά ανταπόκρισης PASI 90 που επιτεύχθηκαν με guselkumab και secukinumab έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζονται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 έως την εβδομάδα 48 ανά επίσκεψη (Ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν την Εβδομάδα 0) στη μελέτη ECLIPSE



Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ)

Το guselkumab έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, τη σωματική λειτουργικότητα και τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής και μειώνει το ποσοστό εξέλιξης της βλάβης των περιφερικών αρθρώσεων σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ.

DISCOVER 1 και DISCOVER 2

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο Φάσης III μελέτες (DISCOVER 1 και DISCOVER 2) αξιολόγησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου σε ενήλικες ασθενείς με ενεργή ΨΑ (≥ 3 οίδηματώδεις και ≥ 3 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 1 και ≥ 5 οίδηματώδεις και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις και επίπεδο CRP $\geq 0,6$ mg/dl στη μελέτη DISCOVER 2), παρά τη συμβατική θεραπεία με συνθετικά (cs)DMARD, απρεμιλάστη ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ). Οι ασθενείς σε αυτές τις μελέτες είχαν διάγνωση ΨΑ με βάση τα Κριτήρια Ταξινόμησης της Ψωριασικής Αρθρίτιδας [CASPAR]) για διάμεσο διάστημα 4 ετών. Και στις δύο μελέτες εντάχθηκαν ασθενείς με διαφορετικούς υποτύπους ΨΑ, συμπεριλαμβανομένων πολυαρθρικής αρθρίτιδας χωρίς ρευματοειδή οζίδια (40%), σπονδυλίτιδας με περιφερική αρθρίτιδα (30%), ασύμμετρης περιφερικής αρθρίτιδας, (23%), συμμετοχή των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων (7%) και ακρωτηριαστική αρθρίτιδα (1%). Πάνω από το 65% και το 42% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, αντίστοιχα, και πάνω από το 75% των ασθενών είχαν δερματική συμμετοχή στην ψωρίαση με BSA $\geq 3\%$. Στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 αξιολογήθηκαν 381 και 739 ασθενείς, αντίστοιχα, που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg χορηγούμενο τις Εβδομάδες 0 και 4 και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες (q8w) ή guselkumab 100 mg q4w ή εικονικό φάρμακο. Την Εβδομάδα 24, οι ασθενείς με εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab 100 mg q4w. Περίπου το 58% των ασθενών και στις δύο μελέτες συνέχισαν να λαμβάνουν σταθερές δόσεις MTX (≤ 25 mg/εβδομάδα).

Και στις δύο μελέτες πάνω από το 90% των ασθενών είχαν χρησιμοποιήσει προηγούμενως csDMARD. Στη μελέτη DISCOVER 1, το 31% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία με αντι-TNFα. Στη μελέτη DISCOVER 2, κανένας ασθενής δεν είχε λάβει προηγούμενως βιολογική θεραπεία.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με guselkumab είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις στους δείκτες ενεργότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το κύριο καταληκτικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την Εβδομάδα 24. Τα κύρια αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2

	Εικονικό φάρμακο (N=126)	DISCOVER 1		Εικονικό φάρμακο (N=246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg q8w (N=127)	guselkumab 100 mg q4w (N=128)		guselkumab 100 mg q8w (N=248)	guselkumab 100 mg q4w (n=28)
Ανταπόκριση ACR 20						
Εβδομάδα 16	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Εβδομάδα 24	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ανταπόκριση ACR 50						
Εβδομάδα 16	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c

Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Εβδομάδα 24	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ανταπόκριση ACR 70						
Εβδομάδα 24	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Μέση Μεταβολή LSⁱ στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης						
Εβδομάδα 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ελάχιστη Ενεργότητα της Νόσου (MDA)						
Εβδομάδα 24	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
Ανταπόκριση IGA^h						
Εβδομάδα 24	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Ανταπόκριση PASI 90						
Εβδομάδα 16	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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)
Εβδομάδα 24	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Διαφορά από το εικονικό φάρμακο (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 (κύριο καταληκτικό σημείο)

^b p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^c p = 0,006 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^d μη στατιστικά σημαντική p=0,086 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^e ονομαστική τιμή p < 0,001

^f ονομαστική τιμή p = 0,012

^g δεν ελέγχθηκε επίσημα κατά τη διαδικασία ιεραρχικού ελέγχου, ονομαστική τιμή p < 0,001 (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο)

^h ορίζεται ως ανταπόκριση IGA 0 (χωρίς νόσο) ή 1 (ελάχιστη νόσος) και μείωση ≥ 2 βαθμούς στη βαθμολογία IGA της ψωρίασης από την έναρξη της μελέτης

ⁱ μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι και την Εβδομάδα 52 όπως αξιολογήθηκε από τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA και PASI 90 στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Κλινικές ανταποκρίσεις στις μελέτες DISCOVER 1 και DISCOVER 2 την εβδομάδα 52^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Ανταπόκριση	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Ανταπόκριση	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
Μεταβολή στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης				
N ^c	112	123	234	227
Μέση (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Ανταπόκριση	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Ασθενείς με BSA ≥ 3% και IGA ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης				
Ανταπόκριση IGA				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Ανταπόκριση	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Δεν υπήρχε σκέλος εικονικού φαρμάκου πέρα από την Εβδομάδα 24.

^b Αξιολογήσιμοι ασθενείς με παρατηρούμενο καθεστώς ανταπόκρισης.

^c Οι ασθενείς έχουν παρατηρούμενη αλλαγή από την έναρξη της μελέτης.

Η κλινική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι και την Εβδομάδα 100 όπως αξιολογήθηκε από τα ποσοστά ανταπόκρισης ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA και PASI 90 στη μελέτη DISCOVER 2 (βλ. Πίνακα 10).

Πίνακας 10: Κλινικές ανταποκρίσεις στη μελέτη DISCOVER 2 την εβδομάδα 100^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% Ανταπόκριση	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	39,3%	38,6%
Μεταβολή στην DAS 28 (CRP) από την έναρξη της μελέτης		
N ^c	223	219
Μέση (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% Ανταπόκριση	44,6%	42,7%
Ασθενείς με ≥ 3% BSA και IGA ≥ 2 στην έναρξη της μελέτης		
Ανταπόκριση IGA		
N ^b	165	170

% Ανταπόκριση	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% Ανταπόκριση	75,0%	80,0%

^a Δεν υπήρχε σκέλος εικονικού φαρμάκου πέρα από την Εβδομάδα 24.

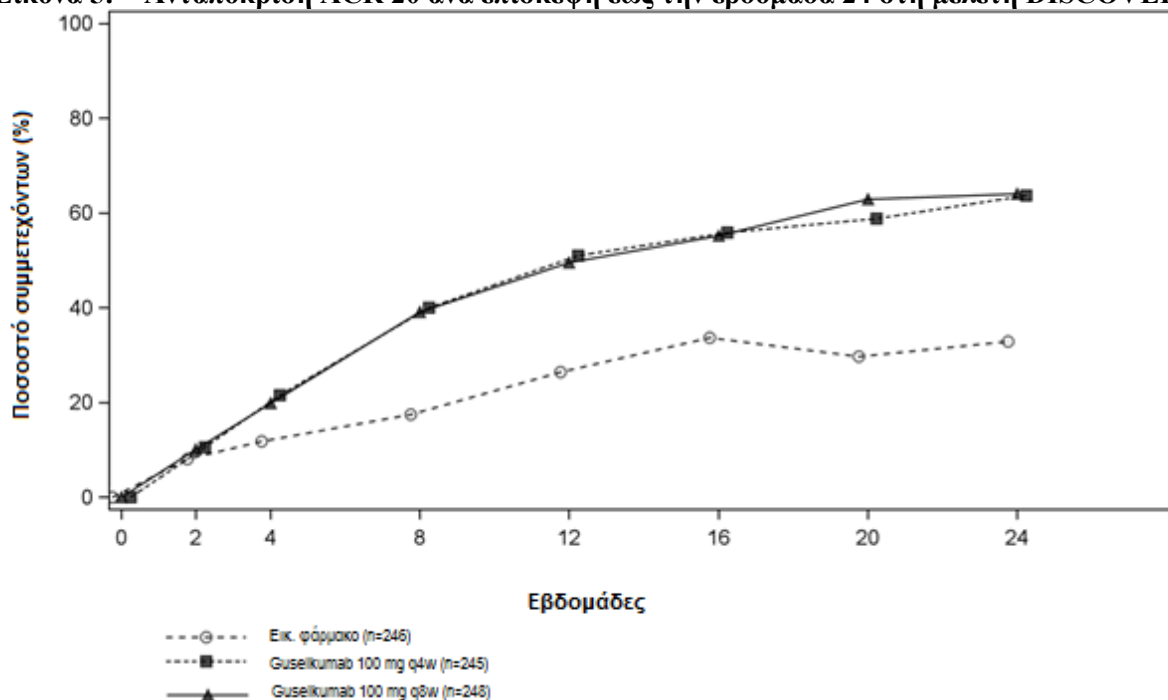
^b Αξιολογήσιμοι ασθενείς με παρατηρούμενο καθεστώς ανταπόκρισης.

^c Οι ασθενείς έχουν παρατηρούμενη αλλαγή από την έναρξη της μελέτης.

Ανταπόκριση με την πάροδο του χρόνου

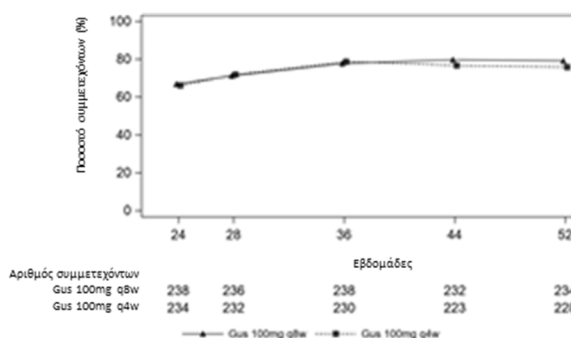
Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη ανταπόκριση ACR 20 και στις δύο ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήδη από την Εβδομάδα 4 και η θεραπευτική διαφορά συνέχισε να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου έως την Εβδομάδα 24 (Εικόνα 5).

Εικόνα 5: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη έως την εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 2

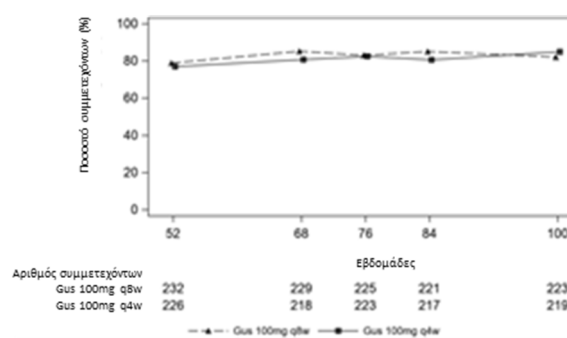


Στη μελέτη DISCOVER 2, για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24, η ανταπόκριση ACR 20 διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 (βλ. Εικόνα 6). Για ασθενείς που λαμβάνουν συνεχή θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 52, η ανταπόκριση ACR 20 διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 52 έως την Εβδομάδα 100 (βλ. Εικόνα 7).

Εικόνα 6: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 2



Εικόνα 7: Ανταπόκριση ACR 20 ανά επίσκεψη από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2



Οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες του guselkumab ήταν παρόμοιες ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση csDMARD, συμπεριλαμβανομένης της MTX (DISCOVER 1 και 2). Επιπλέον, η εξέταση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής, του σωματικού βάρους, της προηγούμενης χρήσης csDMARD (DISCOVER 1 και 2) και της προηγούμενης χρήσης anti-TNFα (DISCOVER 1), δεν εντόπισε διαφορές στην ανταπόκριση στο guselkumab μεταξύ αυτών των υποομάδων.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε όλες τις συνιστώσες των βαθμολογιών ACR, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης του άλγους από τον ασθενή. Την Εβδομάδα 24 και στις δύο μελέτες, το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση σύμφωνα με τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης για την ΨΑ (PsARC) ήταν μεγαλύτερο στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι ανταποκρίσεις PsARC διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Η δακτυλίτιδα και η ενθεσίτιδα αξιολογήθηκαν με βάση τα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες DISCOVER 1 και 2. Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με δακτυλίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με αποδρομή της δακτυλίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (59,4%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (63,5%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (42,2%). Την Εβδομάδα 24, μεταξύ των ασθενών με ενθεσίτιδα στην έναρξη της μελέτης, το ποσοστό των ασθενών με αποδρομή της ενθεσίτιδας ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του guselkumab q8w (49,6%, ονομαστική τιμή $p < 0,001$) και στην ομάδα του guselkumab q4w (44,9%, $p = 0,006$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (29,4%). Την Εβδομάδα 52, τα ποσοστά των ασθενών με αποδρομή δακτυλίτιδας (81,2% στην ομάδα q8w και 80,4% στην ομάδα q4w) και αποδρομή ενθεσίτιδας (62,7% στην ομάδα q8w και 60,9% στην ομάδα q4w) διατηρήθηκαν. Στη μελέτη DISCOVER 2, μεταξύ των ασθενών με δακτυλίτιδα και ενθεσίτιδα κατά την έναρξη της μελέτης, τα ποσοστά ασθενών με αποδρομή της δακτυλίτιδας (91,1% στην ομάδα q8w και 82,9% στην ομάδα q4w) και αποδρομή της ενθεσίτιδας (77,5% στην ομάδα q8w και 67,7% στην ομάδα q4w) διατηρήθηκαν την Εβδομάδα 100.

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι είχαν σπονδυλίτιδα με περιφερική αρθρίτιδα ως κύρια εμφάνιση, επέδειξαν μεγαλύτερη βελτίωση στον Δείκτη Ενεργότητας Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας (BASDAI) σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Η βελτίωση στον BASDAI διατηρήθηκε από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Ακτινογραφική ανταπόκριση

Στη μελέτη DISCOVER 2, η αναστολή της εξέλιξης της δομικής βλάβης μετρήθηκε ακτινογραφικά και εκφράστηκε ως μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία van der Heijde-Sharp (vdH-S) από την έναρξη της μελέτης. Την Εβδομάδα 24, η ομάδα του guselkumab q4w επέδειξε στατιστικά σημαντικά μικρότερη ακτινογραφική εξέλιξη και η ομάδα του guselkumab q8w επέδειξε αριθμητικά μικρότερη εξέλιξη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 11). Το όφελος που παρατηρήθηκε με το δοσολογικό σχήμα guselkumab q4w στην αναστολή της ακτινογραφικής εξέλιξης (δηλ., μικρότερη μέση μεταβολή σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S στην ομάδα q4w έναντι του εικονικού φαρμάκου) ήταν πιο έντονο στους ασθενείς που είχαν ταυτόχρονα υψηλή τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης και υψηλό αριθμό αρθρώσεων με διαβρώσεις στην έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 11: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N	Μέση μεταβολή LS ^c (95% CI ^d) στην τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την Εβδομάδα 24 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
Εικονικό φάρμακο	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

- ^a μη στατιστικά σημαντική τιμή $p = 0,068$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο).
^b $p = 0,006$ (βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο).
^c μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων.
^d CI = διάστημα εμπιστοσύνης.

Την Εβδομάδα 52 και την Εβδομάδα 100, η μέση μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S από την έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια στις ομάδες guselkumab q8w και q4w (Πίνακας 12).

Πίνακας 12: Μεταβολή στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη μελέτη DISCOVER 2

	N ^a	Μέση μεταβολή (SD ^b) στη συνολική τροποποιημένη βαθμολογία vdH-S σε σχέση με την έναρξη της μελέτης
Εβδομάδα 52		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)
Εβδομάδα 100		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Οι αξιολογήσιμοι ασθενείς παρατήρησαν αλλαγή για την καθορισμένη χρονική περίοδο

^b SD= τυπική απόκλιση

Σημείωση: χωρίς ομάδα εικονικού φαρμάκου πέραν της Εβδομάδας 24

Σωματική λειτουργικότητα και σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Στις μελέτες DISCOVER 1 και 2, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab παρουσίασαν σημαντική βελτίωση ($p < 0,001$) στη σωματική λειτουργικότητα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με την αξιολόγηση με το Ερωτηματολόγιο για την Εκτίμηση της Υγείας-Δείκτης Αναπηρίας (HAQ-DI) την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στον HAQ-DI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση από την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Σύνοψης της Σωματικής Συνιστώσας (PCS) του SF-36 παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24 στη μελέτη DISCOVER 1 ($p < 0,001$ και για τις δύο δοσολογικές ομάδες) και στη μελέτη DISCOVER 2 ($p = 0,006$ για την ομάδα q4w). Την Εβδομάδα 24, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στη βαθμολογία της Λειτουργικής Αξιολόγησης Θεραπείας Χρόνιας Ασθένειας-Κόπωση (FACIT-F) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και στις δύο μελέτες. Στη μελέτη DISCOVER 2, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, σύμφωνα με τον Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (DLQI), στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στις βαθμολογίες SF-36 PCS, FACIT-F και DLQI διατηρήθηκαν από την Εβδομάδα 24 έως την Εβδομάδα 52 στη μελέτη DISCOVER 1 και την Εβδομάδα 100 στη μελέτη DISCOVER 2.

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτη ενδοφλέβιας επαγωγής QUASAR, μελέτη συντήρησης QUASAR και μελέτη υποδόριας επαγωγής ASTRO) σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP), βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) και/ή τροποποιητές υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφινγγοσίνης (S1PRM), που ισχύει μόνο για τη μελέτη ASTRO. Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης Ib μελέτη καθορισμού δόσης επαγωγής (μελέτη

καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR) στην οποία εντάχθηκε παρόμοιος πληθυσμός ασθενών με ελκώδη κολίτιδα όπως στη μελέτη επαγωγής Φάσης ΙΙΙ.

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με την τροποποιημένη βαθμολογία Mayo (mMS), μια βαθμολογία Mayo 3 συνιστωσών (0-9), η οποία αποτελείται από το άθροισμα των ακόλουθων επιμέρους βαθμολογιών (0 έως 3 για κάθε επιμέρους βαθμολογία): συχνότητα κενώσεων (SFS), αιμορραγία από το ορθό (RBS) και ευρήματα στην κεντρικά εξεταζόμενη ενδοσκόπηση (ES). Η μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα ορίστηκε ως mMS μεταξύ 5 και 9, RBS ≥ 1 και ES 2 (ορίζεται ως εκσεσημασμένο ερύθημα, εξάλειψη αγγείωσης, ευθρυπτότητα και/ή διαβρώσεις) ή ES 3 (ορίζεται από αυτόματη αιμορραγία και εξέλκωση).

Μελέτη επαγωγής: QUASAR IS

Στη μελέτη επαγωγής QUASAR IS, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 για να λάβουν είτε guselkumab 200 mg είτε εικονικό φάρμακο με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Συνολικά αξιολογήθηκαν 701 ασθενείς. Κατά την έναρξη, η διάμεση mMS ήταν 7, με το 35,5% των ασθενών να έχουν mMS έναρξης 5 έως 6 και το 64,5% να έχουν mMS 7 έως 9, ενώ το 67,9% των ασθενών είχαν ES 3 κατά την έναρξη. Η διάμεση ηλικία ήταν 39 έτη (με εύρος από 18 έως 79 έτη): το 43,1% ήταν γυναίκες και το 72,5% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,4% ως Ασιάτες και το 1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, MTX, 6-MP, AZA και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την έναρξη, το 72,5% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,8% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (MTX, 6-MP ή AZA) και το 43,1% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών ή αναστολέων JAK δεν επιτρεπόταν.

Συνολικά, 49,1% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία και/ή αναστολέα JAK. Από αυτούς τους ασθενείς, το 87,5%, το 54,1% και το 18% είχαν αποτύχει προηγουμένως με έναν αποκλειστή TNF, βεδολιζουμάμπη ή έναν αναστολέα JAK, αντίστοιχα, και το 47,4% είχαν αποτύχει σε 2 ή περισσότερες από αυτές τις θεραπείες. Συνολικά, το 48,4% των ασθενών δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK και το 2,6% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 12. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 13).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 13: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη QUASAR IS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 200 mg ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)
Κλινική ύφεση^b			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Συμπτωματική ύφεση^f			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ενδοσκοπική επούλωση^g			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Κλινική ανταπόκριση^h			
Συνολικός πληθυσμός	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωσηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Ανταπόκριση κόπωσης^j			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Ύφεση κατά IBDQ^k			
Συνολικός πληθυσμός	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.
- ^b Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^c $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel (με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης: κατάσταση αποτυχίας σε βιολογικό παράγοντα και/ή αναστολέα JAK και ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη).
- ^d 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 11 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^f Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ^g Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^h Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ⁱ Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^j Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^k Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .

Στη μελέτη QUASAR IS στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR εντάχθηκαν επίσης 48 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 . Σε ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 12, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα.

Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και οι τιμές συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12.

Μελέτη συντήρησης: QUASAR MS

Στη μελέτη QUASAR MS αξιολογήθηκαν 568 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη QUASAR IS είτε από τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες, guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 44. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44 συμπεριλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 14).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 14: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a %	Guselkumab 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^c					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%-34%) ^e	30% (21%-38%) ^e

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Συμπτωματική ύφεση^h					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδήⁱ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Ενδοσκοπική επούλωση^j					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^k					
Συνολικός πληθυσμός ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Κλινική ανταπόκριση^l					
Συνολικός πληθυσμός ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Διατήρηση της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την επαγωγή					
Συνολικός πληθυσμός ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ενδοσκοπική ομαλοποίησηⁿ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Ανταπόκριση κόπωσης^o					
Συνολικός πληθυσμός ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ύφεση κατά IBDQ^p					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Guselkumab 100 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^b Guselkumab 200 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική χορήγηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^d Ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ^f 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus [JAK] για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ⁱ Δεν χρειάστηκαν καμία θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την Εβδομάδα 44 και επίσης πληρούσαν τα κριτήρια της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44.
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^k Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^l Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ^m $p < 0,01$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ⁿ Επιμέρους βαθμολογία για την ευθρυπτότητα 0.
- ^o Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^p Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .
- ^q Συμμετέχοντες που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^r 3 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

Στις μελέτες QUASAR IS και QUASAR MS, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογίας 100 mg υποδορίως q8w. Κλινικά σημαντικές αριθμητικές διαφορές $> 15\%$ παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με επίπεδα CRP > 3 mg/l μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής για τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44: κλινική ύφεση (48% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), διατήρηση της κλινικής ύφεσης (88% 200 mg q4w έναντι 50% 100 mg q8w), κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (46% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), ενδοσκοπική επούλωση (52% 200 mg q4w έναντι 35% 100 mg q8w) και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (46% 200 mg q4w έναντι 29% 100 mg q8w).

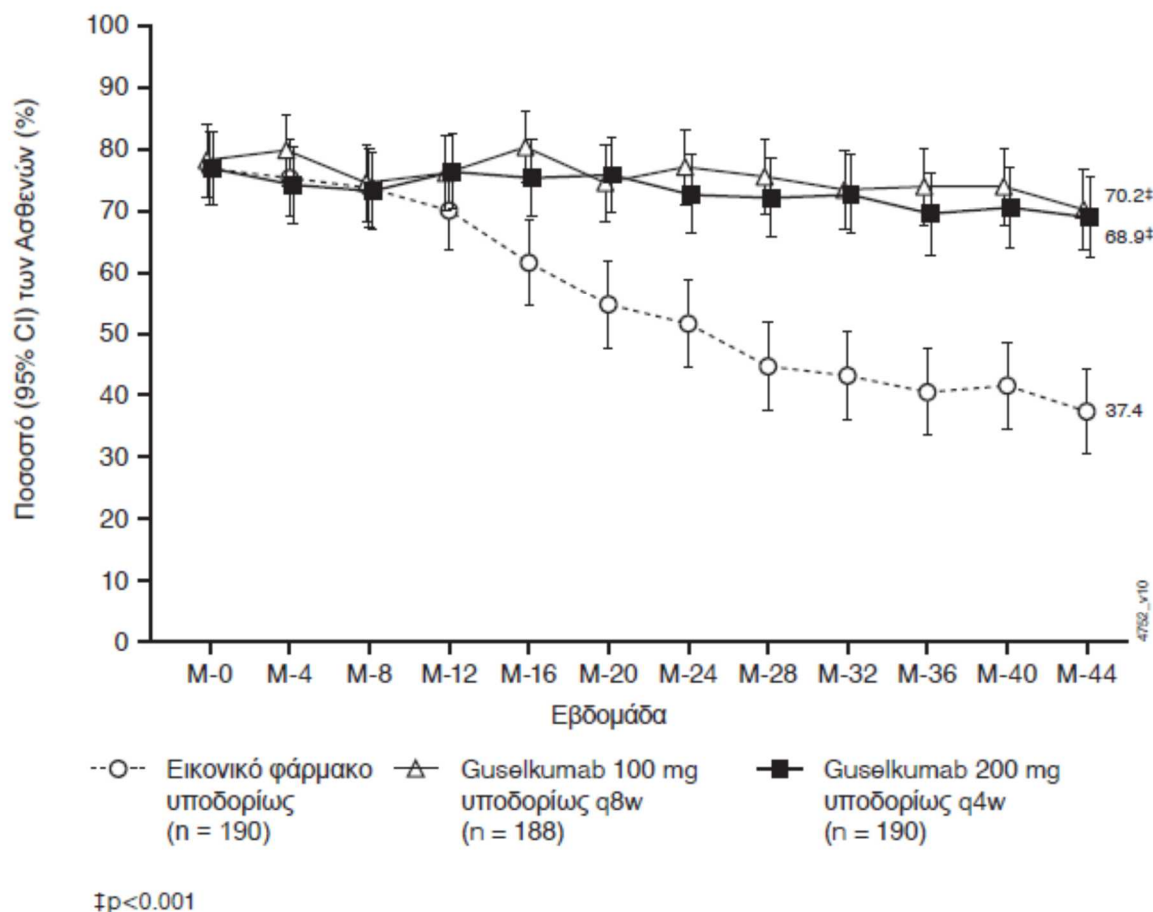
Στη μελέτη QUASAR MS εντάχθηκαν 31 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της επαγωγής 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 , οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab στη μελέτη QUASAR IS ή τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 44, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό.

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη QUASAR MS, η συμπτωματική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, και η επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες

θεραπείας με guselkumab, ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 8):

Εικόνα 8: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS



Ανταποκριθέντες σε παρατεταμένη θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, χορηγήθηκε guselkumab 200 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 12, 16 και 20. Στη μελέτη QUASAR IS, 66/120 (55%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 24. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο guselkumab την Εβδομάδα 24 εντάχθηκαν στη μελέτη QUASAR MS και έλαβαν guselkumab 200 mg υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 44 της μελέτης QUASAR MS, 83/123 (67%) από αυτούς τους ασθενείς διατηρούσαν την κλινική ανταπόκριση και 37/123 (30%) πέτυχαν κλινική ύφεση.

Ανάκτηση της αποτελεσματικότητας μετά από απώλεια της ανταπόκρισης στο guselkumab

Δεκαεννέα ασθενείς που έλαβαν guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και εμφάνισαν μια πρώτη απώλεια της ανταπόκρισης (10%) μεταξύ των Εβδομάδων 8 και 32 της μελέτης QUASAR MS έλαβαν τυφλοποιημένα δοσολογία guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 11 από αυτούς τους ασθενείς (58%) πέτυχαν συμπτωματική ανταπόκριση και 5 ασθενείς (26%) πέτυχαν συμπτωματική ύφεση μετά από 12 εβδομάδες.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Η ιστολογική ύφεση ορίστηκε ως ιστολογική βαθμολογία Geboes ≤ 2 B.0 (απουσία ουδετερόφιλων από τους βλεννογόνους [τόσο χόριο όσο και επιθήλιο], μη καταστροφή των κρυπών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes). Στη μελέτη QUASAR IS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 40% των ασθενών που

έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 19% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη QUASAR MS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε στο 59% και το 61% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 27% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η ομαλοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε ως ES 0. Στη μελέτη QUASAR IS, ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σύνθετες ιστολογικές-ενδοσκοπικές βλεννογονικές εκβάσεις

Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική ομαλοποίηση, ιστολογική ύφεση και καλπροτεκτίνη κοπράνων ≤ 250 mg/kg την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε από μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (22% και 28% έναντι 9%, αντίστοιχα).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab έδειξαν μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ και με όλες τις βαθμολογίες των επιμέρους πεδίων του IBDQ (εντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση, συστηματική λειτουργικότητα, συναισθηματική λειτουργικότητα και κοινωνική λειτουργικότητα). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab στη μελέτη QUASAR MS έως την Εβδομάδα 44.

Νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα

Έως την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, χαμηλότερα ποσοστά των ασθενών στην ομάδα του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (1,9%, 8/421 έναντι 5,4%, 15/280).

ASTRO

Στη μελέτη ASTRO, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 418 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 40 έτη (με εύρος από 18 έως 80 έτη), το 38,8% ήταν γυναίκες και το 64,6% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 28,9% ως Ασιάτες και το 3,1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (AZA, 6-MP, MTX) και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών (έως 20 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο). Κατά την έναρξη, το 77,3% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,1% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες και το 32,8% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών, αναστολέων JAK ή S1PRM δεν επιτρεπόταν. Συνολικά, 40,2% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, αναστολέα JAK και/ή S1PRM, το 58,1% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM και το 1,7% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM.

Στην ASTRO, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12, όπως ορίζεται με βάση την mMS. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (βλ. Πίνακα 15). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά

σημεία την Εβδομάδα 24 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση και ενδοσκοπική επούλωση (βλ. Πίνακα 16).

Πίνακας 15: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg Υποδόρια Επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^b
Κλινική ύφεση^c			
Συνολικός πληθυσμός	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Συμπτωματική ύφεση^d			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Ενδοσκοπική επούλωση^h			
Συνολικός πληθυσμός	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Κλινική ανταπόκρισηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^j			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8

^b Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμησης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).

^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0

^e $p < 0,001$

^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν

- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ⁱ Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes $\leq 3,1$ (που υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού)

Πίνακας 16: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 100 mg q8w Υποδόρια Ένεση ^a %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 200 mg q4w Υποδόρια Ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^d					
Συνολικός πληθυσμός	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Ενδοσκοπική επούλωση ^h					
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

- ^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες
- ^b Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες
- ^c Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμισης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).
- ^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ^e $p < 0,001$
- ^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 1 ασθενής στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 2 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

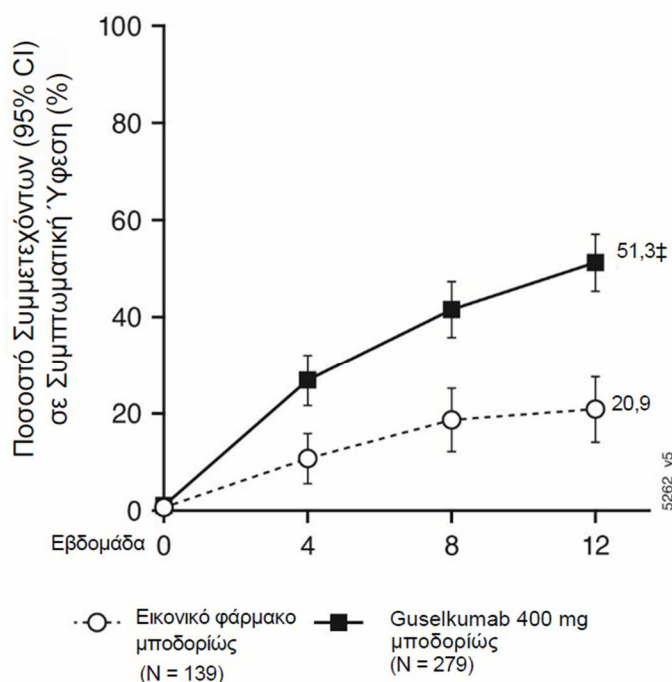
^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα

^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη ASTRO, συμπτωματική ύφεση που ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 που παρατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 12, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις ομάδες θεραπείας με guselkumab πέτυχαν συμπτωματική ύφεση σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 9):

Εικόνα 9: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO



Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε στο 21% και στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή, ακολουθούμενα από 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 16 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, ή guselkumab 200 mg χορηγούμενα ως υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση

Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο δεν εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (56% έναντι 31%) και δεν εμφάνισαν επιτακτική ανάγκη για κένωση (49% έναντι 24%) την Εβδομάδα 12.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η ειδική για τη νόσο σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το IBDQ. Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στη συνδυασμένη ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg υποδόριως (61%) πέτυχε ύφεση κατά IBDQ την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (34%).

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε είτε από στόματος κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP, MTX), και/ή σε βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη): δύο πανομοιότυπα σχεδιασμένες 48 Εβδομάδων πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (ustekinumab), παράλληλων ομάδων μελέτες (GALAXI 2 και GALAXI 3) και μία 24 Εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτη (GRAVITI). Και οι τρεις μελέτες είχαν ως σχεδιασμό τη λήψη ίδιας θεραπείας με τη φάση επαγωγής καθόλη τη διάρκεια της μελέτης: ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο guselkumab (ή στο ustekinumab για τις GALAXI 2 και GALAXI 3) διατήρησαν αυτήν την ανάθεση θεραπείας για όλη τη διάρκεια της μελέτης.

GALAXI 2 και GALAXI 3

Στις Φάσης III μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn ορίστηκε ως μια βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450 και ως μια βαθμολογία στην Απλοποιημένη Κλίμακα Ενδοσκοπική Εκτίμησης για τη νόσο του Crohn (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεικτική νόσο). Πρόσθετα κριτήρια για τις GALAXI 2/3 περιελάμβαναν μια μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων (SF) > 3 ή μέση ημερήσια βαθμολογία κοιλιακού άλγους (AP) > 1 .

Στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:2:1 για να λάβουν guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg υποδόριως q4w ως συντήρηση· ή guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδόριως q8w ως συντήρηση· ή ustekinumab περίπου 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από ustekinumab 90 mg υποδόριως q8w ως συντήρηση· ή εικονικό φάρμακο. Τα άτομα που δεν πέτυχαν ανταπόκριση με εικονικό φάρμακο έλαβαν ustekinumab ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 1.021 ασθενείς στη GALAXI 2 (n=508) και στη GALAXI 3 (n=513). Η διάμεση ηλικία ήταν 34 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 57,6% ήταν άνδρες· και το 74,3% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,3% ως Ασιάτες και το 1,5% ως Μαύροι.

Στη GALAXI 2, το 52,8% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 7,5% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,9% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 5,3% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 37,4% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 29,9% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Στη GALAXI 3, το 51,9% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,3% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 9,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,5% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 6,6% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 36,1% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 30,2% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη GALAXI 2 και στη GALAXI 3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 17 (Εβδομάδα 12) και 18 (Εβδομάδα 48). Τα αποτελέσματα από τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το ustekinumab παρουσιάζονται στους Πίνακες 19 και 20.

Πίνακας 17: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
PRO-2 ύφεση^f την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Ανταπόκριση κόπωσης^g την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 – Δύο ομάδες θεραπείας με guselkumab συνδυάστηκαν για αυτήν τη στήλη, καθώς οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα ενδοφλέβιας επαγωγής πριν από την Εβδομάδα 12.
- ^b Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150.
- ^c 9 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 38 ασθενείς στην ομάδα του ενδοφλέβιου guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.
- ^d Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^g Ανταπόκριση κόπωσης ορίζεται ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών στο ερωτηματολόγιο PROMIS-Fatigue 7a.
- ^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0.001$
- ^j $p < 0.05$

Πίνακας 18: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b	Εικονικό φάρμακο (N=72)	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^c την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	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 ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ^d Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0.001$
- ^f Συμμετέχοντες που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 θεωρήθηκε ότι δεν πέτυχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 48, ανεξάρτητα από το σκέλος θεραπείας.

Πίνακας 19: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^f την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Κλινική ύφεση^g την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^h την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Διαρκής κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ύφεση^j την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.

^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.

^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^f Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^g Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .

^h Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.

ⁱ Διαρκής κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 για το 80% όλων των επισκέψεων μεταξύ της Εβδομάδας 12 και της Εβδομάδας 48 (τουλάχιστον 8 έως 10 επισκέψεις), που πρέπει να περιλαμβάνουν την Εβδομάδα 48.

^j PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.

^k $p < 0.05$

^l Οι ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 48 αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από την κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12.

Πίνακας 20: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή → 90 mg q8w υποδόρια ένεση^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.

^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.

^e 14 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του ustekinumab, 21 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 17 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg υποδορίως q8w είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^f Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^g Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .

Στις GALAXI 2 και GALAXI 3, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή και σωματικό βάρος.

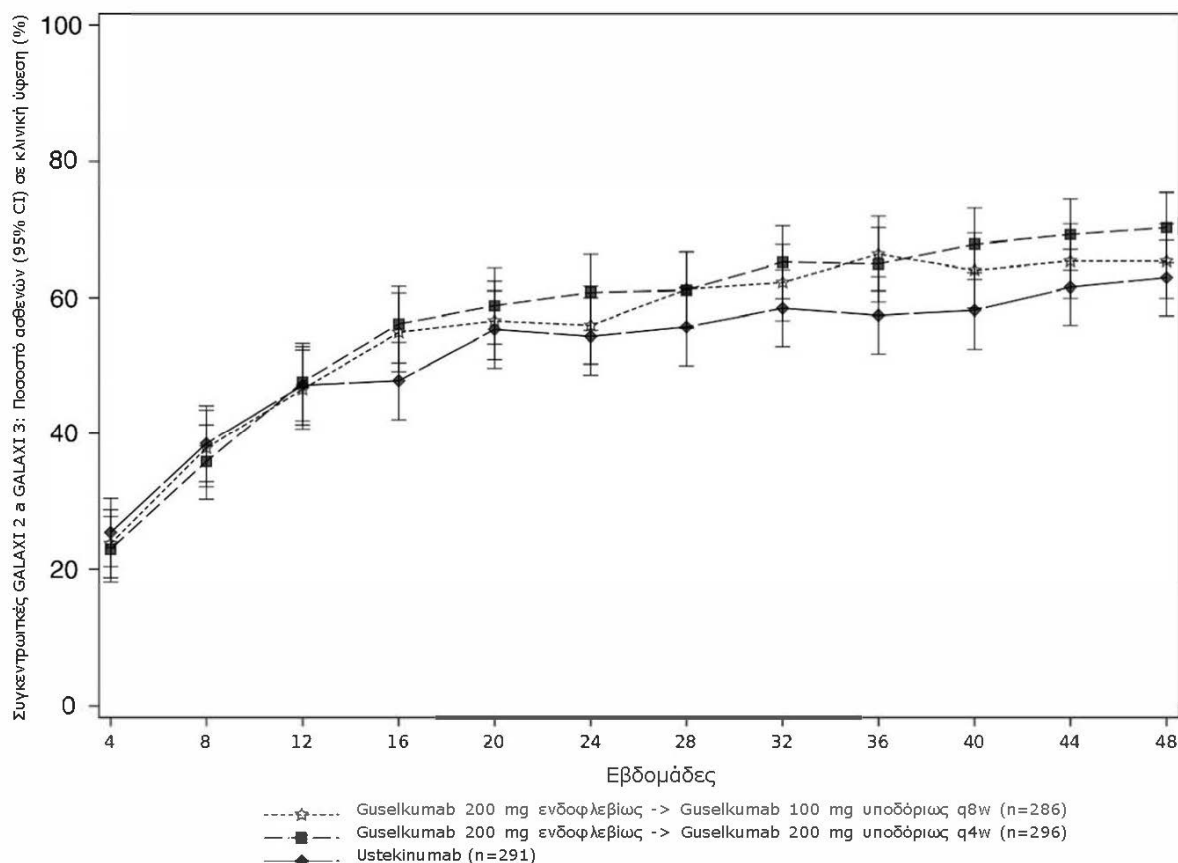
Στην ανάλυση του υποπληθυσμού στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI Φάσης III, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογικού σχήματος συντήρησης 100 mg υποδορίως q8w. Μια κλινικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με

επίπεδα CRP > 5 mg/l μετά την ολοκλήρωση της επαγωγής, για τα καταληκτικά σημεία της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 54,1% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 71,0%), της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 36,5% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 50,5%) και της PRO-2 ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 51,8% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 61,7%)

Κλινική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Οι βαθμολογίες CDAI καταγράφηκαν σε κάθε επίσκεψη ασθενή. Το ποσοστό των ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζεται στην Εικόνα 10.

Εικόνα 10: Ποσοστό ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3



Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην ομάδα θεραπείας του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν και στις δύο μελέτες έως την Εβδομάδα 48.

GRAVITI

Στη μελέτη Φάσης III GRAVITI, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, ορίστηκε ως μια βαθμολογία CDAI ≥ 220 και ≤ 450 και CD (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεϊκή νόσο) και μια μέση ημερήσια SF > 4 ή μέση ημερήσια βαθμολογία AP ≥ 2 .

Στη GRAVITI, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg q8w ως υποδόρια συντήρηση ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg q4w ως υποδόρια συντήρηση ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που πληρούσαν τα κριτήρια διάσωσης έλαβαν τη δοσολογία επαγωγής με guselkumab 400 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 16, 20 και 24, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 347 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 36 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 58,5% ήταν άνδρες και το 66% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,9% ως Ασιάτες και το 2,6% ως Μαύροι.

Στη GRAVITI, το 46,4% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, το 46,4% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 7,2% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 29,7% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 28,5% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στη μελέτη GRAVITI

	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab 400 mg υποδόρια ένεση ^a
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^f την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ύφεση^h την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg υποδορίως την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 at Week 0, Week 4

^b Κλινική ύφεση: βαθμολογία CDAI < 150

^c p< 0.001

^d 8 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 17 ασθενείς στην ομάδα του υποδόριου guselkumab 400 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^f Ενδοσκοπική ανταπόκριση: βελτίωση ≥ 50% στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη.

^g Κλινική ανταπόκριση: μείωση ≥ 100 βαθμών στη βαθμολογία CDAI από την έναρξη ή βαθμολογία CDAI < 150.

^h PRO-2 ύφεση: μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.

Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε από ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (60,9% και 58,3% έναντι 21,4% αντίστοιχα, και για τα δύο p-τιμές < 0,001). Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 60% και το 66,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ενδοσκοπική ανταπόκριση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 44,3% και το 51,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Στη GRAVITI, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την IBD, όπως αξιολογήθηκε με τη συνολική βαθμολογία IBDQ την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το guselkumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένα των 100 mg (PushPen και OnePress) δεν έχουν μελετηθεί στον παιδιατρικό πληθυσμό και δεν συνιστώνται για χρήση σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα μελέτη (PROTOSTAR) σε 120 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία και δεν ελέγχονταν επαρκώς με φωτοθεραπεία και/ή τοπικές θεραπείες. Η μελέτη PROTOSTAR διεξήχθη σε δύο μέρη. Το Μέρος 1 αποτελείτο από μια 16 εβδομάδων, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και ενεργό συγκριτικό παράγοντα περίοδο ακολουθούμενη από μια μη ελεγχόμενη περίοδο απόσυρσης και επαναθεραπείας ή έναρξης θεραπείας με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52. Το Μέρος 2 αποτελείτο από ένα σκέλος ανοιχτής επισημάνσεως με guselkumab έως και την Εβδομάδα 52.

Οι ενταχθέντες ασθενείς είχαν βαθμολογία IGA ≥ 3 σε κλίμακα 5 σημείων για τη συνολική βαρύτητα της νόσου, PASI ≥ 12 και ελάχιστη προσβεβλημένη BSA $\geq 10\%$, καθώς και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: 1) πολύ παχιές βλάβες, 2) κλινικά σχετική προσβολή του προσώπου, της γεννητικής χώρας ή των παλαμών/πελμάτων, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ ή 5) IGA=4. Άτομα με σταγονοειδή, ερυθροδερμική ή φλυκταινώδη ψωρίαση αποκλείστηκαν.

Στο Μέρος 1, 92 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση είτε guselkumab (n=41) είτε εικονικού φαρμάκου (n=25) τις Εβδομάδες 0, 4 και 12, ή έναν ενεργό βιολογικό συγκριτικό παράγοντα (n=26) εβδομαδιαίως. Στο Μέρος 2, 28 επιπλέον έφηβοι ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών εντάχθηκαν για να λάβουν υποδόρια ένεση guselkumab την Εβδομάδα 0, 4, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες. Στην ομάδα του guselkumab, οι ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 70 kg έλαβαν 1,3 mg/kg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα των 45 mg/0,45 ml, και οι ασθενείς με σωματικό βάρος 70 kg και άνω έλαβαν 100 mg που χορηγήθηκαν με την προγεμισμένη σύριγγα.

Τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή 1 («ελάχιστη νόσος») την Εβδομάδα 16. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν, μεταξύ άλλων, το

ποσοστό ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90, βαθμολογία IGA 0 («χωρίς νόσο») ή ανταπόκριση PASI 100 την Εβδομάδα 16.

Από τους 92 ασθενείς στο ελεγχόμενο μέρος της μελέτης, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα σε όλες τις ομάδες θεραπείας. Συνολικά, πάνω από το 55% ήταν άνδρες, το 85% ήταν λευκοί, το μέσο σωματικό βάρος ήταν περίπου 57,3 kg και η μέση ηλικία ήταν 12,9 έτη, με το 33% των ασθενών ηλικίας κάτω των 12 ετών.

Τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν γενικά συγκρίσιμα μεταξύ των ομάδων θεραπείας, με διάμεσο BSA κατά την έναρξη 20%, διάμεση βαθμολογία PASI κατά την έναρξη περίπου 17 και βαθμολογία IGA κατά την έναρξη «σοβαρή» για το 20% (εικονικό φάρμακο) και το 24% (guselkumab) των ασθενών και ιστορικό ψωριασικής αρθρίτιδας για το 3,3% των ασθενών.

Συνολική δερματοπάθεια

Η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις των εκβάσεων για την ενεργότητα της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 16. Τα κύρια αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για τα καταληκτικά σημεία της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 22 παρακάτω.

Πίνακας 22: Σύνοψη των καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 16 στη μελέτη PROTOSTAR

	Εικονικό φάρμακο (N=25)	Guselkumab (N=41)	Τιμή p
Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0) ή «ελάχιστη νόσος» (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
Βαθμολογίες IGA «χωρίς νόσο» (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
Ανταποκριθέντες PASI 75, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
Ανταποκριθέντες PASI 90, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
Ανταποκριθέντες PASI 100, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
Μεταβολή στον CDLQI από την έναρξη της μελέτης, μέση μεταβολή LS (95% CI) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	<0,001

CDLQI = Παιδιατρικός Δερματολογικός Δείκτης Ποιότητας Ζωής

^a μέση μεταβολή LS = μέση μεταβολή ελάχιστων τετραγώνων

Πέρα από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο 16 εβδομάδων στο Μέρος 1 της μελέτης PROTOSTAR, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και πέτυχαν PASI 90 την Εβδομάδα 16 αποσύρθηκαν από τη θεραπεία. Απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 σημειώθηκε ήδη από τις 12 εβδομάδες μετά την απόσυρση από τη θεραπεία με guselkumab με διάμεσο χρόνο έως την απώλεια της ανταπόκρισης PASI 90 περίπου 24 εβδομάδων. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16, το 72,2% των ασθενών που έλαβαν επιπλέον 32 εβδομάδες συνεχιζόμενης θεραπείας με guselkumab πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 την Εβδομάδα 52 και το 61,1% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 52.

Σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 0 οι οποίοι δεν πέτυχαν ανταπόκριση PASI 90 την Εβδομάδα 16 και μετατάχθηκαν για να λάβουν guselkumab, το 95,0% και το 65,0% πέτυχαν ανταπόκριση PASI 75 και PASI 90, αντίστοιχα, την Εβδομάδα 52.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg σε υγιή άτομα, το guselkumab πέτυχε μέση ($\pm$ SD) μέγιστη συγκέντρωση στον ορό ($C_{\max}$) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml σε περίπου 5,5 ημέρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του guselkumab μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 49% σε υγιή άτομα.

Σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, μετά από υποδόριες χορηγήσεις guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20. Η μέση ($\pm$ SD) κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ήταν $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml και $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml. Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με ψωρίαση. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν επίσης περίπου 1,2 mcg/ml. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg κάθε 4 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 3,8 mcg/ml.

Η φαρμακοκινητική του guselkumab ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Μετά το συνιστώμενο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 200 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 ήταν 68,27 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 70,5 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Μετά το συνιστώμενο υποδόριο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 400 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 εκτιμήθηκε ότι είναι 28,8 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 27,7 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μετά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επαγωγής ήταν παρόμοια μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια επαγωγή.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,4 mcg/ml and 10,7 mcg/ml, αντίστοιχα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,2 mcg/ml και 10,1 mcg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμαινόταν από περίπου 7 έως 10 l σε όλες τις μελέτες.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής οδός μέσω της οποίας μεταβολίζεται το guselkumab δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, αναμένεται η διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) έπεται από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμάνθηκε από 0,288 έως 0,479 l/ημέρα σε όλες τις μελέτες. Η μέση ημίσεια ζωής ($T_{1/2}$) του

guselkumab ήταν περίπου 17 ημέρες σε υγιή άτομα και περίπου 15 έως 18 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε όλες τις μελέτες και περίπου 17 ημέρες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, AZA, 6-MP, από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και csDMARD, όπως MTX, δεν επηρέασε την κάθαρση του guselkumab.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση του guselkumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης έπειτα από εφάπαξ υποδόρια ένεση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 10 mg έως 300 mg σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό είχαν περίπου αναλογική σχέση με τη δόση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια ένεση guselkumab με χρήση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας των 45 mg/0,45 ml ή της προγεμισμένης σύριγγας των 100 mg (βλ. παράγραφο 4.2) και βρίσκονταν εντός του εύρους εκείνων που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες.

Το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα οδηγεί σε παρόμοια προβλεπόμενη έκθεση του ορού στο guselkumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε σύγκριση με τους ενήλικες σε όλο το εύρος σωματικού βάρους.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Από τους 1.384 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, 70 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 746 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III, 38 ασθενείς συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 859 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης II/III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 52 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 9 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 1.009 ασθενείς με νόσο του Crohn που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 39 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 5 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έδειξαν εμφανή μεταβολή στην εκτίμηση CL/F σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, γεγονός που δείχνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του guselkumab. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου guselkumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Ομοίως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση του guselkumab, δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυττάριου καταβολισμού. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της κρεατινίνης ή η ηπατική λειτουργία δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κάθαρση του guselkumab.

Σωματικό βάρος

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του guselkumab αυξάνονται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, δεδομένα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι δεν αιτιολογείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, το guselkumab ήταν καλά ανεκτό μέσω της ενδοφλέβιας και της υποδόριας οδού χορήγησης. Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση των 50 mg/kg σε πιθήκους οδήγησε σε τιμές έκθεσης (AUC) που ήταν τουλάχιστον 23 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες τιμές κλινικής έκθεσης μετά από δόση των 200 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ανοσοτοξικές επιδράσεις ή φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή σε μια στοχευμένη φαρμακολογική μελέτη της καρδιαγγειακής ασφάλειας σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές μεταβολές στις ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις ζώων που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες, ή μετά την 12 εβδομάδων περίοδο αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της οποίας η δραστική ουσία ήταν ανιχνεύσιμη στον ορό.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης ή καρκινογένεσης με το guselkumab.

Το guselkumab δεν ανιχνεύτηκε στο γάλα των πιθήκων cynomolgus σε μετρήσεις την ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, εντός προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας, με αυτόματο προστατευτικό βελόνας.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και σε μία πολυσυσκευασία που περιέχει 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

1 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, εντός προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας με αυτόματο προστατευτικό βελόνας.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και σε μία πολυσυσκευασία που περιέχει 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας OnePress ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας PushPen από το ψυγείο, διατηρήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μέσα στη συσκευασία και αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης του Tremfya. Οι προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας δεν θα πρέπει να ανακινούνται.

Πριν από τη χρήση, συνιστάται η οπτική επιθεώρηση των προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διανέφες, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Το Tremfya δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Σε κάθε συσκευασία παρέχεται ένα φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιγράφει πλήρως την προετοιμασία και χορήγηση των προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/17/1234/002 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/17/1234/003 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/17/1234/010 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/17/1234/011 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml διαλύματος.

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml διαλύματος.

Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Εκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα/προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (PushPen)

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια, με pH στόχο 5,8 και οσμωγραμμομοριακότητα κατ' όγκο κατά προσέγγιση 367,5 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες αυτό ενδείκνυται.

Δοσολογία

Ελκώδης κολίτιδα

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας δόσης συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενης με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 100 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Νόσος του Crohn

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενός δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενο με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). Για τη δόση των 100 mg, ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχεια, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και πολύ περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tremfya δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Σε γενικές γραμμές, αυτές οι καταστάσεις δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων, και δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποβολή του guselkumab, βλ. παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε παιδιά και εφήβους με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Υποδόρια χρήση μόνο. Οι θέσεις της ένεσης περιλαμβάνουν την κοιλιακή χώρα, τον μηρό και το οπίσθιο μέρος των βραχιόνων. Το Tremfya δεν πρέπει να ενίεται σε περιοχές όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, σκληρό, παχυσμένο ή φολιδωτό.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική των υποδόριων ενέσεων, οι ασθενείς μπορούν να αυτοχορηγήσουν το Tremfya εάν ο ιατρός το κρίνει σκόπιμο. Ωστόσο, ο ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη ιατρική παρακολούθηση των ασθενών. Θα πρέπει να δίδεται οδηγία στους ασθενείς να χορηγούν την πλήρη ποσότητα του διαλύματος σύμφωνα με τις «Οδηγίες χρήσης» που παρέχονται στο κουτί.

Για οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, ανατρέξτε στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Το guselkumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη.

Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν guselkumab θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του guselkumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη συνταγογράφηση του guselkumab q4w στην ψωριασική αρθρίτιδα, συνιστάται η αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας και εφεξής, σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση των ασθενών. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και πιθανολογείται φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Ανοσοποιήσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανοποιημένα εμβόλια.

Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευούνται την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεχόμενο σε πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα/προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP450

Σε μία μελέτη Φάσης Ι σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι αλλαγές στις συστηματικές εκθέσεις ($C_{\max}$ και $AUC_{\inf}$) της μιδαζολάμης, της S-βαρφαρίνης, της ομεπραζόλης, της δεξτρομεθορφάνης και της καφεΐνης μετά από εφάπαξ δόση guselkumab δεν ήταν κλινικά σχετικές, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο guselkumab και τα υποστρώματα διαφόρων CYP ενζύμων (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP1A2) δεν είναι πιθανές. Δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του guselkumab με υποστρώματα του CYP450.

Συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοθεραπεία

Σε μελέτες ψωρίασης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων, ή φωτοθεραπεία δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, η ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης (MTX) δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

Σε μελέτες ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (π.χ. αζαθειοπρίνης [AZA], 6-μερκαπτοπουρίνης [6-MP]) ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του guselkumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/κύησητος, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Tremfya κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το guselkumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για ένα βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή θα αποφεύγεται η θεραπεία με το Tremfya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Βλ. παράγραφο 5.3 για πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του guselkumab στο ζωικό γάλα (πιθήκους cynomolgus).

Γονιμότητα

Η επίδραση του guselkumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tremfya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (περίπου 8% των ασθενών σε μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, 11% των ασθενών σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και 15% των ασθενών στις κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya είναι παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Δερμοφυτιάσεις
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τρανσαμινάσες αυξημένες

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, υπερτρανσαμινασαιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (8,6% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q4w και 8,3% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) ήταν ≤ 3 x το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινασών από > 3 έως ≤ 5 x ULN και > 5 x ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του guselkumab q4w σε σύγκριση με την ομάδα του guselkumab q8w (Πίνακας 2). Παρόμοιο μοτίβο συχνότητας ανά επίπεδο βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε μέχρι το τέλος της διάρκειας 2 ετών, Φάσης III κλινικής μελέτης για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Πίνακας 2: Συχνότητα ασθενών με αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά την έναρξη της μελέτης σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας

	Μέχρι την Εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 έως ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως ≤ 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%
AST					
>1 έως ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως ≤ 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 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος.

^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της μελέτης και μετατάχθηκαν σε guselkumab δεν συμπεριλαμβάνονται.

^c αριθμός ασθενών με τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης για τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση εντός της χρονικής περιόδου.

Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, μέχρι το 1 έτος, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών (της ALT και της AST) για τη δόση του guselkumab q8w ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τη δόση του guselkumab q4w στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι τα 5 έτη, η επίπτωση της αύξησης των τρανσαμινασών δεν αυξήθηκε ανά έτος θεραπείας με guselkumab. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών ήταν ≤ 3 x ULN.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου επαγωγής (Εβδομάδα 0-12), ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν

πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (1,7% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6% των ασθενών). Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 4,1% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, η συχνότητα των αυξήσεων των ALT ή AST ήταν χαμηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες Φάσης III για την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου (Εβδομάδα 12), ALT (< 1% των ασθενών) και AST (< 1% των ασθενών) αυξήσεις $\geq 3 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ALT και/ή AST αυξήσεις $\geq 3 \times \text{ULN}$ αναφέρθηκαν στο 2,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 1,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν guselkumab. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερίτιδα

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 264, το 5,8% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του guselkumab έως την Εβδομάδα 264. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το guselkumab και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Έως την Εβδομάδα 264, το 0,4% των ενέσεων guselkumab σχετίζονταν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και μία οδήγησε σε διακοπή του guselkumab.

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q8w, 4 (1,1%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q4w και 1 (0,3%) ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας ασθενής διέκοψε το guselkumab λόγω αντίδρασης στη θέση ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό

των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες του guselkumab q8w και q4w αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίζεται με αντιδράσεις στη θέση ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα έως την Εβδομάδα 44, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7,9% (2,5% των ενέσεων) στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg υποδορίως q4w (το guselkumab 200 mg χορηγήθηκε ως δύο ενέσεις των 100 mg στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα) και καμία αντίδραση στη θέση ένεσης στην ομάδα που έλαβε guselkumab 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης II και Φάσης III κλινικές μελέτες για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 4,1% (0,8% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 1,4% (0,6% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Συνολικά οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης III κλινική μελέτη για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7% (1,3% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 4,3% (0,7% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές Φάσης III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 264 εβδομάδες θεραπείας. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 5% είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,76% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 12% (n=58) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab για διάστημα έως 56 εβδομάδων ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 16% (n=9) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 2% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μια ανάλυση Φάσης III έως και την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 5% (n=30) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 7% (n=2) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μία Φάσης III ανάλυση έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn, που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από αυτούς τους ασθενείς, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Ενδοφλέβιες δόσεις guselkumab έως και 1.200 mg καθώς και υποδόριες δόσεις έως και 400 mg ως εφάπαξ δοσολογία σε μια επίσκεψη έχουν χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC16.

Μηχανισμός δράσης

Το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1λ που συνδέεται εκλεκτικά με την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη 23 (IL-23) με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια μέσω της περιοχής σύνδεσης αντιγόνου. Η IL-23 είναι μία κυτοκίνη, η οποία συμμετέχει στις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Αποκλείοντας την πρόσδεση της IL-23 στον υποδοχέα της, το guselkumab αναστέλλει την εξαρτώμενη από την IL-23 κυτταρική σηματοδότηση και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στον ιστό του παχέος εντέρου. Σε μοντέλα *in vitro*, το guselkumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-23, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της IL-23 στην κυτταρική επιφάνεια και διαταράσσοντας τη διαμεσολαβούμενη από την IL-23-σηματοδότηση, ενεργοποίηση και αλληλουχία κυτταροκινών. Το guselkumab ασκεί κλινικές επιδράσεις στην ψωρίαση κατά πλάκας, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn μέσω αποκλεισμού της οδού της κυτταροκίνης IL-23.

Έχει διαπιστωθεί ότι τα μυελοειδή κύτταρα που εκφράζουν τον Fc-γ υποδοχέα 1 (CD64) είναι κυρίαρχη πηγή της IL-23 στον φλεγμονώδη ιστό, στην ψωρίαση, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Το guselkumab έχει επιδείξει *in vitro* παρεμπόδιση της IL-23 και πρόσδεση στο CD64. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το guselkumab είναι σε θέση να εξουδετερώσει την IL-23 στην κυτταρική πηγή της φλεγμονής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία Φάσης I μελέτη, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων της οδού IL-23/Th17 και των σχετιζόμενων με την ψωρίαση προφίλ γονιδιακής έκφρασης, όπως φαίνεται από τις αναλύσεις mRNA που ελήφθη από βιοψίες από πάσχουσες περιοχές του δέρματος ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Στην ίδια μελέτη Φάσης I, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε βελτίωση των ιστολογικών δεικτών της ψωρίασης την Εβδομάδα 12, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιδερμικού πάχους και της πυκνότητας των Τ-κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε μελέτες Φάσης II και Φάσης III της ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με το κλινικό όφελος που έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με guselkumab στην ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε Φάσης III μελέτες, τα επίπεδα ορού των πρωτεϊνών οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A ορού και IL-6 καθώς και των Th17 εκτελεστικών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F και IL-22 ήταν αυξημένα στην έναρξη της μελέτης. Το guselkumab μείωσε τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το guselkumab μείωσε ακόμη περισσότερο τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έως την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης και με το εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειώσεις των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, οι οποίες διατηρήθηκαν επί ένα έτος θεραπείας συντήρησης. Τα επίπεδα στον ορό των πρωτεϊνών IL-17A, IL-22 και IFNγ ήταν μειωμένα ήδη από την Εβδομάδα 4 και συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής. Το guselkumab μείωσε επίσης τα επίπεδα RNA της IL-17A, της IL-22 και της IFNγ στη βιοψία του βλεννογόνου του παχέος εντέρου την Εβδομάδα 12.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτη ενδοφλέβιας επαγωγής QUASAR, μελέτη συντήρησης QUASAR και μελέτη υποδόριας επαγωγής ASTRO) σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP), βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) και/ή τροποποιητές υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1PRM), που ισχύει μόνο για τη μελέτη ASTRO. Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης IIb μελέτη καθορισμού δόσης επαγωγής (μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR) στην οποία εντάχθηκε παρόμοιος πληθυσμός ασθενών με ελκώδη κολίτιδα όπως στη μελέτη επαγωγής Φάσης III.

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με την τροποποιημένη βαθμολογία Mayo (mMS), μια βαθμολογία Mayo 3 συνιστωσών (0-9) η οποία αποτελείται από το άθροισμα των ακόλουθων επιμέρους βαθμολογιών (0 έως 3 για κάθε επιμέρους βαθμολογία): συχνότητα κενώσεων (SFS), αιμορραγία από το ορθό (RBS) και ευρήματα στην κεντρικά εξεταζόμενη ενδοσκόπηση (ES). Η μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα ορίστηκε ως mMS μεταξύ 5 και 9, RBS ≥ 1 και ES 2 (ορίζεται ως εκσεσημασμένο ερύθημα, εξάλειψη αγγείωσης, ευθρυπτότητα και/ή διαβρώσεις) ή ES 3 (ορίζεται από αυτόματη αιμορραγία και εξέλκωση).

Μελέτη επαγωγής: QUASAR IS

Στη μελέτη επαγωγής QUASAR IS, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 για να λάβουν είτε guselkumab 200 mg είτε εικονικό φάρμακο με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Συνολικά αξιολογήθηκαν 701 ασθενείς. Κατά την έναρξη, η διάμεση mMS ήταν 7, με το 35,5% των ασθενών να έχουν mMS έναρξης 5 έως 6 και το 64,5% να έχουν mMS 7 έως 9, ενώ το 67,9% των ασθενών είχαν ES 3 κατά την έναρξη. Η διάμεση ηλικία ήταν 39 έτη (με εύρος από 18 έως 79 έτη)· το 43,1% ήταν γυναίκες· και το 72,5% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,4% ως Ασιάτες και το 1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, MTX, 6-MP, AZA και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την έναρξη, το 72,5% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,8% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (MTX, 6-MP ή AZA) και το 43,1% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών ή αναστολέων JAK δεν επιτρεπόταν.

Συνολικά, 49,1% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία και/ή αναστολέα JAK. Από αυτούς τους ασθενείς, το 87,5%, το 54,1% και το 18% είχαν αποτύχει προηγουμένως με έναν αποκλειστή TNF, βεδολιζουμάμπη ή έναν αναστολέα JAK, αντίστοιχα, και το 47,4% είχαν αποτύχει σε 2 ή περισσότερες από αυτές τις θεραπείες. Συνολικά, το 48,4% των ασθενών δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK και το 2,6% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 12. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 3).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Ποσοστά ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη QUASAR IS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 200 mg ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)
Κλινική ύφεση^b			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Συμπτωματική ύφεση^f			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ενδοσκοπική επούλωση^g			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Κλινική ανταπόκριση^b			
Συνολικός πληθυσμός	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωσηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Ανταπόκριση κόπωσης^j			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Ύφεση κατά IBDQ^k			
Συνολικός πληθυσμός	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.
- ^b Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^c $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel (με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης: κατάσταση αποτυχίας σε βιολογικό παράγοντα και/ή αναστολέα JAK και ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη).
- ^d 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 11 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^f Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ^g Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^h Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ⁱ Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^j Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^k Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .

Στη μελέτη QUASAR IS στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR εντάχθηκαν επίσης 48 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 . Σε ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 12, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα.

Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και οι τιμές συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12.

Μελέτη συντήρησης: QUASAR MS

Στη μελέτη QUASAR MS αξιολογήθηκαν 568 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη QUASAR IS είτε από τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες, guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 44. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44 συμπεριλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 4).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 4: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a %	Guselkumab 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^c					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%-34%) ^e	30% (21%-38%) ^e

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Συμπτωματική ύφεση^h					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδήⁱ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Ενδοσκοπική επούλωση^j					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^k					
Συνολικός πληθυσμός ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Κλινική ανταπόκριση^l					
Συνολικός πληθυσμός ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Διατήρηση της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την επαγωγή					
Συνολικός πληθυσμός ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ενδοσκοπική ομαλοποίησηⁿ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)
Ανταπόκριση κόπωσης^o					
Συνολικός πληθυσμός ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^e	13% (3%, 22%) ^m
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ύφεση κατά IBDQ^p					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^e	26% (16%, 35%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

- ^a Guselkumab 100 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^b Guselkumab 200 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.
- ^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική χορήγηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^d Ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ^f 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus [JAK] για την ελκώδη κολίτιδα.
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.
- ⁱ Δεν χρειάστηκαν καμία θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την Εβδομάδα 44 και επίσης πληρούσαν τα κριτήρια της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44.
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.
- ^k Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.
- ^l Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.
- ^m $p < 0,01$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.
- ⁿ Επιμέρους βαθμολογία για την ευθρυπτότητα 0.
- ^o Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.
- ^p Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .
- ^q Συμμετέχοντες που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.
- ^r 3 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

Στις μελέτες QUASAR IS και QUASAR MS, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογίας 100 mg υποδορίως q8w. Κλινικά σημαντικές αριθμητικές διαφορές $> 15\%$ παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με επίπεδα CRP > 3 mg/l μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής για τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44: κλινική ύφεση (48% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), διατήρηση της κλινικής ύφεσης (88% 200 mg q4w έναντι 50% 100 mg q8w), κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (46% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), ενδοσκοπική επούλωση (52% 200 mg q4w έναντι 35% 100 mg q8w) και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (46% 200 mg q4w έναντι 29% 100 mg q8w).

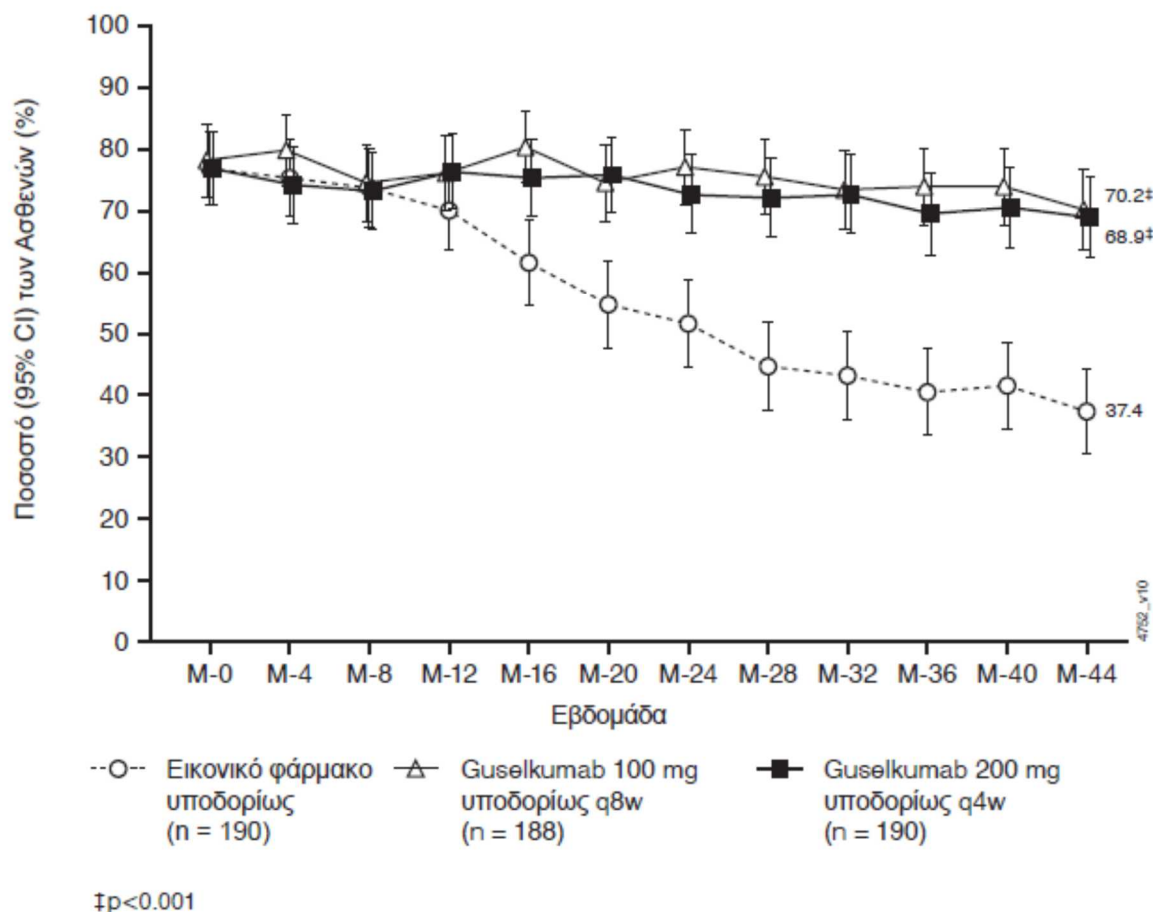
Στη μελέτη QUASAR MS εντάχθηκαν 31 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της επαγωγής 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 , οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab στη μελέτη QUASAR IS ή τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 44, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό.

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη QUASAR MS, η συμπτωματική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, και η επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες

θεραπείας με guselkumab, ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 1):

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS



Ανταποκριθέντες σε παρατεταμένη θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, χορηγήθηκε guselkumab 200 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 12, 16 και 20. Στη μελέτη QUASAR IS, 66/120 (55%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 24. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο guselkumab την Εβδομάδα 24 εντάχθηκαν στη μελέτη QUASAR MS και έλαβαν guselkumab 200 mg υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 44 της μελέτης QUASAR MS, 83/123 (67%) από αυτούς τους ασθενείς διατηρούσαν την κλινική ανταπόκριση και 37/123 (30%) πέτυχαν κλινική ύφεση.

Ανάκτηση της αποτελεσματικότητας μετά από απώλεια της ανταπόκρισης στο guselkumab

Δεκαεννέα ασθενείς που έλαβαν guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και εμφάνισαν μια πρώτη απώλεια της ανταπόκρισης (10%) μεταξύ των Εβδομάδων 8 και 32 της μελέτης QUASAR MS έλαβαν τυφλοποιημένα δοσολογία guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 11 από αυτούς τους ασθενείς (58%) πέτυχαν συμπτωματική ανταπόκριση και 5 ασθενείς (26%) πέτυχαν συμπτωματική ύφεση μετά από 12 εβδομάδες.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Η ιστολογική ύφεση ορίστηκε ως ιστολογική βαθμολογία Geboes ≤ 2 B.0 (απουσία ουδετερόφιλων από τους βλεννογόνους [τόσο χόριο όσο και επιθήλιο], μη καταστροφή των κρυπών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes). Στη μελέτη QUASAR IS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 40% των ασθενών που

έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 19% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη QUASAR MS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε στο 59% και το 61% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 27% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η ομαλοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε ως ES 0. Στη μελέτη QUASAR IS, ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σύνθετες ιστολογικές-ενδοσκοπικές βλεννογονικές εκβάσεις

Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική ομαλοποίηση, ιστολογική ύφεση και καλπροτεκτίνη κοπράνων ≤ 250 mg/kg την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε από μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (22% και 28% έναντι 9%, αντίστοιχα).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab έδειξαν μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ και με όλες τις βαθμολογίες των επιμέρους πεδίων του IBDQ (εντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση, συστηματική λειτουργικότητα, συναισθηματική λειτουργικότητα και κοινωνική λειτουργικότητα). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab στη μελέτη QUASAR MS έως την Εβδομάδα 44.

Νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα

Έως την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, χαμηλότερα ποσοστά των ασθενών στην ομάδα του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (1,9%, 8/421 έναντι 5,4%, 15/280).

ASTRO

Στη μελέτη ASTRO, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 418 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 40 έτη (με εύρος από 18 έως 80 έτη), το 38,8% ήταν γυναίκες και το 64,6% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 28,9% ως Ασιάτες και το 3,1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (AZA, 6-MP, MTX) και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών (έως 20 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο). Κατά την έναρξη, το 77,3% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,1% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες και το 32,8% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών, αναστολέων JAK ή S1PRM δεν επιτρεπόταν. Συνολικά, 40,2% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, αναστολέα JAK και/ή S1PRM, το 58,1% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM και το 1,7% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM.

Στην ASTRO, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12, όπως ορίζεται με βάση την mMS. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (βλ. Πίνακα 5). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά

σημεία την Εβδομάδα 24 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση και ενδοσκοπική επούλωση (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 5: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg Υποδόρια Επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^b
Κλινική ύφεση^c			
Συνολικός πληθυσμός	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Συμπτωματική ύφεση^d			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Ενδοσκοπική επούλωση^h			
Συνολικός πληθυσμός	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Κλινική ανταπόκρισηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^j			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8

^b Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμησης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).

^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0

^e $p < 0,001$

^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν

- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ⁱ Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1
- ^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes $\leq 3,1$ (που υποδεικνύει διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού)

Πίνακας 6: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 100 mg q8w Υποδόρια Ένεση ^a %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 200 mg q4w Υποδόρια Ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^d					
Συνολικός πληθυσμός	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^e	27% (18%, 36%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Ενδοσκοπική επούλωση ^h					
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^e	33% (23%, 42%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

- ^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες
- ^b Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες
- ^c Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμισης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).
- ^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ^e $p < 0,001$
- ^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 1 ασθενής στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 2 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

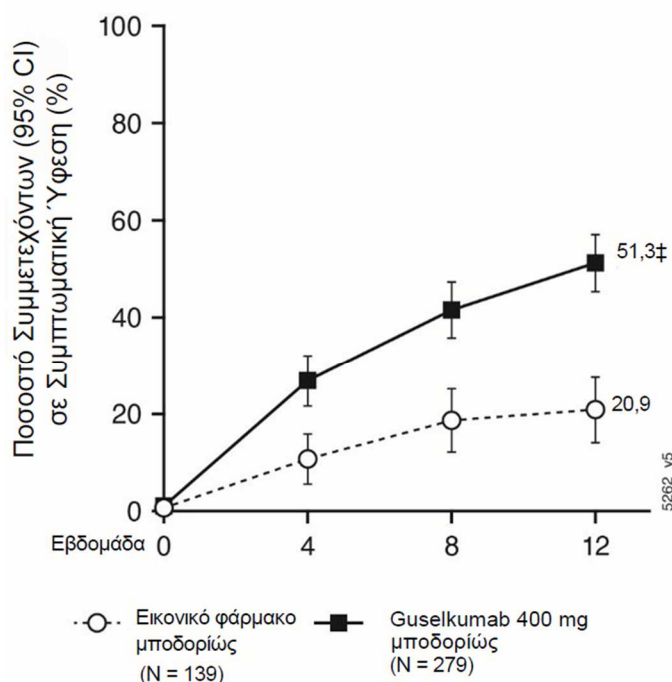
^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα

^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη ASTRO, συμπτωματική ύφεση που ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 που παρατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 12, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις ομάδες θεραπείας με guselkumab πέτυχαν συμπτωματική ύφεση σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 2):

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO



Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε στο 21% και στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή, ακολουθούμενα από 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 16 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, ή guselkumab 200 mg χορηγούμενα ως υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση

Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο δεν εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (56% έναντι 31%) και δεν εμφάνισαν επιτακτική ανάγκη για κένωση (49% έναντι 24%) την Εβδομάδα 12.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η ειδική για τη νόσο σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το IBDQ. Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στη συνδυασμένη ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg υποδόριως (61%) πέτυχε ύφεση κατά IBDQ την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (34%).

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε είτε από στόματος κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP, MTX), και/ή σε βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη): δύο πανομοιότυπα σχεδιασμένες 48 Εβδομάδων πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (ustekinumab), παράλληλων ομάδων μελέτες (GALAXI 2 και GALAXI 3) και μία 24 Εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτη (GRAVITI). Και οι τρεις μελέτες είχαν ως σχεδιασμό τη λήψη ίδιας θεραπείας με τη φάση επαγωγής καθόλη τη διάρκεια της μελέτης: ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο guselkumab (ή στο ustekinumab για τις GALAXI 2 και GALAXI 3) διατήρησαν αυτήν την ανάθεση θεραπείας για όλη τη διάρκεια της μελέτης.

GALAXI 2 και GALAXI 3

Στις Φάσης III μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn ορίστηκε ως μια βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450 και ως μια βαθμολογία στην Απλοποιημένη Κλίμακα Ενδοσκοπική Εκτίμησης για τη νόσο του Crohn (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεικτική νόσο). Πρόσθετα κριτήρια για τις GALAXI 2/3 περιελάμβαναν μια μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων (SF) > 3 ή μέση ημερήσια βαθμολογία κοιλιακού άλγους (AP) > 1 .

Στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:2:1 για να λάβουν guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg υποδόριως q4w ως συντήρηση· ή guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδόριως q8w ως συντήρηση· ή ustekinumab περίπου 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από ustekinumab 90 mg υποδόριως q8w ως συντήρηση· ή εικονικό φάρμακο. Τα άτομα που δεν πέτυχαν ανταπόκριση με εικονικό φάρμακο έλαβαν ustekinumab ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 1.021 ασθενείς στη GALAXI 2 (n=508) και στη GALAXI 3 (n=513). Η διάμεση ηλικία ήταν 34 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 57,6% ήταν άνδρες· και το 74,3% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,3% ως Ασιάτες και το 1,5% ως Μαύροι.

Στη GALAXI 2, το 52,8% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 7,5% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,9% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 5,3% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 37,4% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 29,9% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Στη GALAXI 3, το 51,9% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,3% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 9,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,5% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 6,6% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 36,1% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 30,2% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη GALAXI 2 και στη GALAXI 3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 (Εβδομάδα 12) και 8 (Εβδομάδα 48). Τα αποτελέσματα από τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το ustekinumab παρουσιάζονται στους Πίνακες 9 και 10.

Πίνακας 7: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
PRO-2 ύφεση^f την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Ανταπόκριση κόπωσης^g την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 – Δύο ομάδες θεραπείας με guselkumab συνδυάστηκαν για αυτήν τη στήλη, καθώς οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα ενδοφλέβιας επαγωγής πριν από την Εβδομάδα 12.
- ^b Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150.
- ^c 9 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 38 ασθενείς στην ομάδα του ενδοφλέβιου guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.
- ^d Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^g Ανταπόκριση κόπωσης ορίζεται ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών στο ερωτηματολόγιο PROMIS-Fatigue 7a.
- ^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0.001$
- ^j $p < 0.05$

Πίνακας 8: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b	Εικονικό φάρμακο (N=72)	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^c την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	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 ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ^d Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0.001$
- ^f Συμμετέχοντες που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 θεωρήθηκε ότι δεν πέτυχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 48, ανεξάρτητα από το σκέλος θεραπείας.

Πίνακας 9: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^c την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^f την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Κλινική ύφεση^g την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^h την Εβδομάδα 48^l						
Συνολικός πληθυσμός	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Διαρκής κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ύφεση^j την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^g Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .
- ^h Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ⁱ Διαρκής κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 για το 80% όλων των επισκέψεων μεταξύ της Εβδομάδας 12 και της Εβδομάδας 48 (τουλάχιστον 8 έως 10 επισκέψεις), που πρέπει να περιλαμβάνουν την Εβδομάδα 48.
- ^j PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^k $p < 0.05$
- ^l Οι ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 48 αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από την κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12.

Πίνακας 10: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή → 90 mg q8w υποδόρια ένεση^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)

Ενδοσκοπική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.

^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.

^e 14 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του ustekinumab, 21 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 17 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg υποδορίως q8w είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^f Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^g Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .

Στις GALAXI 2 και GALAXI 3, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή και σωματικό βάρος.

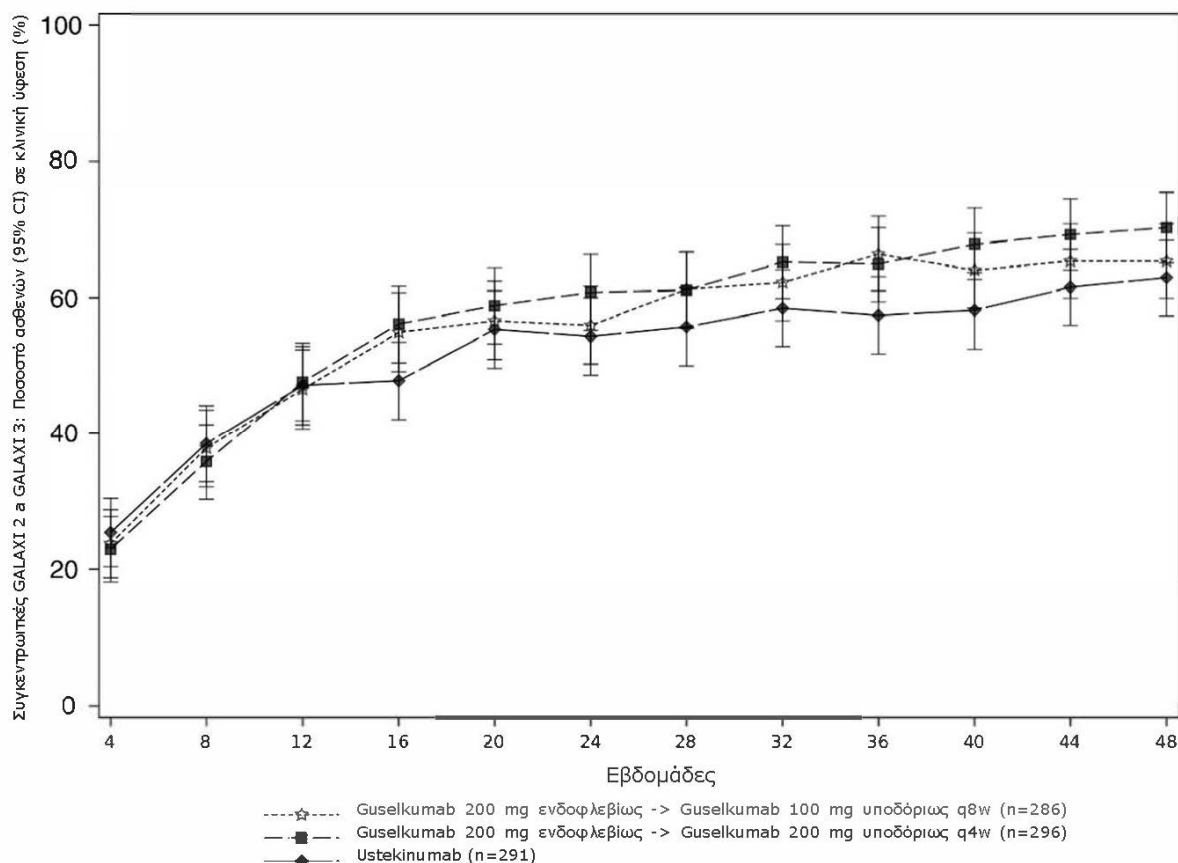
Στην ανάλυση του υποπληθυσμού στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI Φάσης III, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογικού σχήματος συντήρησης 100 mg υποδορίως q8w. Μια κλινικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με

επίπεδα CRP > 5 mg/l μετά την ολοκλήρωση της επαγωγής, για τα καταληκτικά σημεία της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 54,1% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 71,0%), της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 36,5% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 50,5%) και της PRO-2 ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 51,8% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 61,7%)

Κλινική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Οι βαθμολογίες CDAI καταγράφηκαν σε κάθε επίσκεψη ασθενή. Το ποσοστό των ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3: Ποσοστό ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3



Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην ομάδα θεραπείας του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν και στις δύο μελέτες έως την Εβδομάδα 48.

GRAVITI

Στη μελέτη Φάσης III GRAVITI, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, ορίστηκε ως μια βαθμολογία CDAI ≥ 220 και ≤ 450 και CD (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεϊκή νόσο) και μια μέση ημερήσια SF > 4 ή μέση ημερήσια βαθμολογία AP ≥ 2 .

Στη GRAVITI, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg q8w ως υποδόρια συντήρηση· ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg q4w ως υποδόρια συντήρηση· ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που πληρούσαν τα κριτήρια διάσωσης έλαβαν τη δοσολογία επαγωγής με guselkumab 400 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 16, 20 και 24, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 347 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 36 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 58,5% ήταν άνδρες και το 66% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,9% ως Ασιάτες και το 2,6% ως Μαύροι.

Στη GRAVITI, το 46,4% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, το 46,4% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 7,2% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 29,7% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 28,5% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στη μελέτη GRAVITI

	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab 400 mg υποδόρια ένεση ^a
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^f την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ύφεση^h την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg υποδορίως την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 at Week 0, Week 4

^b Κλινική ύφεση: βαθμολογία CDAI < 150

^c p< 0.001

^d 8 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 17 ασθενείς στην ομάδα του υποδόριου guselkumab 400 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^f Ενδοσκοπική ανταπόκριση: βελτίωση $\geq$ 50% στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη.

^g Κλινική ανταπόκριση: μείωση $\geq$ 100 βαθμών στη βαθμολογία CDAI από την έναρξη ή βαθμολογία CDAI < 150.

^h PRO-2 ύφεση: μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.

Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε από ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (60,9% και 58,3% έναντι 21,4% αντίστοιχα, και για τα δύο p-τιμές < 0,001). Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 60% και το 66,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ενδοσκοπική ανταπόκριση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 44,3% και το 51,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Στη GRAVITI, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την IBD, όπως αξιολογήθηκε με τη συνολική βαθμολογία IBDQ την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το guselkumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg σε υγιή άτομα, το guselkumab πέτυχε μέση ($\pm$ SD) μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml σε περίπου 5,5 ημέρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του guselkumab μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 49% σε υγιή άτομα.

Σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, μετά από υποδόριες χορηγήσεις guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20. Η μέση ($\pm$ SD) κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ήταν $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml και $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml. Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με ψωρίαση. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν επίσης περίπου 1,2 mcg/ml. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg κάθε 4 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 3,8 mcg/ml.

Η φαρμακοκινητική του guselkumab ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Μετά το συνιστώμενο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 200 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 ήταν 68,27 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 70,5 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Μετά το συνιστώμενο υποδόριο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 400 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 εκτιμήθηκε ότι είναι 28,8 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 27,7 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μετά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επαγωγής ήταν παρόμοια μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια επαγωγή.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,4 mcg/ml and 10,7 mcg/ml, αντίστοιχα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,2 mcg/ml και 10,1 mcg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμαινόταν από περίπου 7 έως 10 l σε όλες τις μελέτες.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής οδός μέσω της οποίας μεταβολίζεται το guselkumab δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, αναμένεται η διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμάνθηκε από 0,288 έως 0,479 l/ημέρα σε όλες τις μελέτες. Η μέση ημίσεια ζωή ($T_{1/2}$) του guselkumab ήταν περίπου 17 ημέρες σε υγιή άτομα και περίπου 15 έως 18 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε όλες τις μελέτες και περίπου 17 ημέρες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, AZA, 6-MP, από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και csDMARD, όπως MTX, δεν επηρέασε την κάθαρση του guselkumab.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση του guselkumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης έπειτα από εφάπαξ υποδόρια ένεση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 10 mg έως 300 mg σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό είχαν περίπου αναλογική σχέση με τη δόση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Από τους 1.384 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, 70 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 746 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III, 38 ασθενείς συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 859 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης II/III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 52 ασθενείς

ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 9 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 1.009 ασθενείς με νόσο του Crohn που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 39 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 5 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έδειξαν εμφανή μεταβολή στην εκτίμηση CL/F σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, γεγονός που δείχνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του guselkumab. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου guselkumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Ομοίως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση του guselkumab, δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυττάριου καταβολισμού. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της κρεατινίνης ή η ηπατική λειτουργία δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κάθαρση του guselkumab.

Σωματικό βάρος

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του guselkumab αυξάνονται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, δεδομένα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι δεν αιτιολογείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, το guselkumab ήταν καλά ανεκτό μέσω της ενδοφλέβιας και της υποδόριας οδού χορήγησης. Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση των 50 mg/kg σε πιθήκους οδήγησε σε τιμές έκθεσης (AUC) που ήταν τουλάχιστον 23 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες τιμές κλινικής έκθεσης μετά από δόση των 200 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ανοσοτοξικές επιδράσεις ή φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή σε μια στοχευμένη φαρμακολογική μελέτη της καρδιαγγειακής ασφάλειας σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές μεταβολές στις ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις ζώων που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες, ή μετά την 12 εβδομάδων περίοδο αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της οποίας η δραστική ουσία ήταν ανιχνεύσιμη στον ορό.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης ή καρκινογένεσης με το guselkumab.

Το guselkumab δεν ανιχνεύτηκε στο γάλα των πιθήκων cynomolgus σε μετρήσεις την ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη

Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική

Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο με προσαρτημένη βελόνα και κάλυμμα βελόνας, με αυτόματο προστατευτικό βελόνας.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη σύριγγα και σε πολυσυσκευασίες που περιέχουν 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες σύριγγες.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

2 ml διαλύματος σε προγεμισμένη γυάλινη σύριγγα με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, εντός προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας, με αυτόματο προστατευτικό βελόνας.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασία που περιέχει μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και σε μία πολυσυσκευασία που περιέχει 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Μετά την απομάκρυνση της προγεμισμένης σύριγγας ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας από το ψυγείο, διατηρήστε την προγεμισμένη σύριγγα ή την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μέσα στη συσκευασία και αφήστε τη να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά πριν από τη χορήγηση της ένεσης του Tremfya. Η προγεμισμένη σύριγγα ή η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας δεν θα πρέπει να ανακινείται.

Πριν από τη χρήση, συνιστάται η οπτική επιθεώρηση της προγεμισμένης σύριγγας ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας. Το διάλυμα θα πρέπει να είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει λίγα μικρά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Το Tremfya δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Σε κάθε συσκευασία παρέχεται ένα φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιγράφει πλήρως την προετοιμασία και χορήγηση της προγεμισμένης σύριγγας ή της προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας.

Κάθε χρησιμοποιήσιμο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/17/1234/006 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/17/1234/007 2 προγεμισμένες σύριγγες

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

EU/1/17/1234/008 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
EU/1/17/1234/009 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg guselkumab σε 20 ml διαλύματος (10 mg/ml). Μετά την αραίωση, κάθε ml περιέχει 0,8 mg guselkumab

Το guselkumab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 λ (IgG1λ) που παρασκευάζεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο, με pH στόχο 5,8 και οσμωγραμμομοριακότητα κατ' όγκο κατά προσέγγιση 302,7 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το παρόν φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων για τις οποίες αυτό ενδείκνυται.

Το guselkumab 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για τη δόση επαγωγής.

Δοσολογία

Ελκώδης κολίτιδα

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης μιας δόσης συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενης με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ παράγραφο 5.1). *Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα και 200 mg ενέσιμο διάλυμα.*

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Νόσος του Crohn

Συνιστάται οποιοδήποτε από τα δύο ακόλουθα δοσολογικά σχήματα επαγωγής:

- 200 mg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.
- ή
- 400 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση (χορηγούμενα ως δύο διαδοχικές ενέσεις των 200 mg η καθεμία) την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα.

Μετά την ολοκλήρωση του δοσολογικού σχήματος επαγωγής, η συνιστώμενη δόση συντήρησης ξεκινώντας την Εβδομάδα 16 είναι 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες (q8w). Εναλλακτικά, για ασθενείς οι οποίοι, σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση, δεν εμφανίζουν επαρκές θεραπευτικό όφελος με τη θεραπεία επαγωγής, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης ενός δοσολογικού σχήματος συντήρησης των 200 mg, χορηγούμενο με υποδόρια ένεση ξεκινώντας την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες (q4w) (βλ. παράγραφο 5.1). *Ανατρέξτε στην ΠΧΠ για το Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα και το 200 mg ενέσιμο διάλυμα.*

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το guselkumab. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με guselkumab, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με το πρότυπο φροντίδας.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει ενδείξεις θεραπευτικού οφέλους μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας.

Παραλειφθείσα δόση

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν. Στη συνέχεια, η χορήγηση δόσεων θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου στην κανονική προγραμματισμένη ώρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών και πολύ περιορισμένες πληροφορίες για ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Το Tremfya δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Σε γενικές γραμμές, αυτές οι καταστάσεις δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική των μονοκλωνικών αντισωμάτων, και δεν θεωρούνται απαραίτητες προσαρμογές της δόσης. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την αποβολή του guselkumab, βλ. παράγραφο 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Tremfya σε παιδιά και εφήβους με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση. Θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα τουλάχιστον μίας ώρας. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Σοβαρή υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Κλινικά σημαντικές ενεργές λοιμώξεις (π.χ., ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Το guselkumab μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με οποιαδήποτε κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη έως ότου η λοίμωξη αποδράμει ή αντιμετωπιστεί επαρκώς.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να αναζητούν ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων κλινικά σημαντικής χρόνιας ή οξείας λοίμωξης. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική ή σοβαρή λοίμωξη ή δεν ανταποκρίνεται στην καθιερωμένη θεραπεία, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου αποδράμει η λοίμωξη.

Αξιολόγηση προ θεραπείας για φυματίωση

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται για λοίμωξη φυματίωσης (TB). Οι ασθενείς που λαμβάνουν guselkumab θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ενεργής TB κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της TB πριν την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς με προηγούμενο

ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής TB, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η χορήγηση ενός επαρκούς κύκλου θεραπείας.

Υπερευαισθησία

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης αναφυλαξίας, έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 4.8). Ορισμένες σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίστηκαν αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία με guselkumab, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων με κνίδωση και δύσπνοια. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας, η χορήγηση του guselkumab θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών

Σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση αύξησης των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q4w σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab q8w ή εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.8).

Κατά τη συνταγογράφηση του guselkumab q4w στην ψωριασική αρθρίτιδα, συνιστάται η αξιολόγηση των ηπατικών ενζύμων κατά την έναρξη της θεραπείας και εφεξής, σύμφωνα με τη συνήθη διαχείριση των ασθενών. Εάν παρατηρηθούν αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης [ALT] ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης [AST] και πιθανολογείται φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά έως ότου αποκλειστεί αυτή η διάγνωση.

Ανοσοποιήσεις

Πριν από την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο ολοκλήρωσης όλων των απαραίτητων ανοσοποιήσεων σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με guselkumab δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ανταπόκριση σε εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή αδρανοποιημένα εμβόλια.

Πριν τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξεκινήσει εκ νέου τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να συμβουλευούνται την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για επιπλέον πληροφορίες και καθοδήγηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Περιεχόμενο σε πολυσορβικό 80

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 10 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπιδράσεις με υποστρώματα του CYP450

Σε μία μελέτη Φάσης I σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι αλλαγές στις συστηματικές εκθέσεις (C_{max} και AUC_{inf}) της μιδαζολάμης, της S-βαρφαρίνης, της ομεπραζόλης, της δεξτρομεθορφάνης και της καφεΐνης μετά από εφάπαξ δόση guselkumab δεν ήταν κλινικά σχετικές, γεγονός που υποδεικνύει ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στο guselkumab και τα υποστρώματα διαφόρων CYP ενζύμων (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 και CYP1A2) δεν είναι πιθανές.

Δεν υπάρχει ανάγκη για προσαρμογή της δόσης κατά τη συγχορήγηση του guselkumab με υποστρώματα του CYP450.

Συγχορηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοθεραπεία

Σε μελέτες ψωρίασης, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών παραγόντων, ή φωτοθεραπεία δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας, η ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης (MTX) δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

Σε μελέτες ελκώδους κολίτιδας και νόσου του Crohn, η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (π.χ. αζαθειοπρίνης [AZA], 6-μερκαπτοπουρίνης [6-MP]) ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του guselkumab.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα δεδομένα από τη χρήση του guselkumab σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με την κύηση, την ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Tremfya κατά τη διάρκεια της κύησης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το guselkumab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Οι ανθρώπινες IgGs είναι γνωστό ότι απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα κατά τη διάρκεια των πρώτων λίγων ημερών μετά τη γέννηση και μειώνονται σε χαμηλές συγκεντρώσεις σε σύντομο χρονικό διάστημα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για ένα βρέφος που θηλάζει κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου δεν μπορεί να αποκλειστεί. Θα πρέπει να αποφασίζεται εάν θα διακόπτεται ο θηλασμός ή θα αποφεύγεται η θεραπεία με το Tremfya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. Βλ. παράγραφο 5.3 για πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του guselkumab στο ζωικό γάλα (πιθήκους cynomolgus).

Γονιμότητα

Η επίδραση του guselkumab στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις αναφορικά με τη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Tremfya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος (περίπου 8% των ασθενών σε μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα, 11% των ασθενών σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και 15% των ασθενών στις κλινικές μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα).

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το Tremfya είναι παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 1 παρέχεται ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn, καθώς και των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος του MedDRA και συχνότητα, χρησιμοποιώντας την παρακάτω συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
	Όχι συχνές	Λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
	Όχι συχνές	Δερμοφυτιάσεις
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία
	Σπάνιες	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές	Διάρροια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Όχι συχνές	Κνίδωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Αρθραλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές	Αντιδράσεις στη θέση ένεσης
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Όχι συχνές	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Τρανσαμινάσες αυξημένες

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική, υπερτρανσαμιναιμία) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (8,6% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q4w και 8,3% στην ομάδα που έλαβε 100 mg υποδορίως q8w) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,6%). Μέχρι το 1 έτος, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (όπως παραπάνω) αναφέρθηκαν στο 12,9% των ασθενών στην ομάδα q4w και στο 11,7% των ασθενών στην ομάδα q8w.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, οι περισσότερες αυξήσεις των τρανσαμινασών (ALT και AST) ήταν $\leq 3 \times$ το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Οι αυξήσεις τρανσαμινασών από > 3 έως $\leq 5 \times$ ULN και $> 5 \times$ ULN ήταν χαμηλές σε συχνότητα και εμφανίστηκαν πιο συχνά στην ομάδα του guselkumab q4w σε σύγκριση με την ομάδα του guselkumab q8w (Πίνακας 2). Παρόμοιο μοτίβο συχνότητας ανά επίπεδο βαρύτητας και ανά ομάδα θεραπείας παρατηρήθηκε μέχρι το τέλος της διάρκειας 2 ετών, Φάσης III κλινικής μελέτης για την ψωριασική αρθρίτιδα.

Πίνακας 2: Συχνότητα ασθενών με αυξήσεις των τρανσαμινασών μετά την έναρξη της μελέτης σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας

	Μέχρι την Εβδομάδα 24 ^a			Μέχρι το 1 έτος ^b	
	Εικονικό φάρμακο N=370 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c	guselkumab 100 mg q8w N=373 ^c	guselkumab 100 mg q4w N=371 ^c
ALT					
>1 έως $\leq 3 \times$ ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
>3 έως $\leq 5 \times$ ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
AST					
>1 έως $\leq 3 \times$ ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
>3 έως $\leq 5 \times$ 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 ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδος.

^b ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη της μελέτης και μετατάχθηκαν σε guselkumab δεν συμπεριλαμβάνονται.

^c αριθμός ασθενών με τουλάχιστον μία αξιολόγηση μετά την έναρξη της μελέτης για τη συγκεκριμένη εργαστηριακή εξέταση εντός της χρονικής περιόδου.

Στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης, μέχρι το 1 έτος, η συχνότητα των αυξήσεων των τρανσαμινασών (της ALT και της AST) για τη δόση του guselkumab q8w ήταν παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε για τη δόση του guselkumab q4w στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι τα 5 έτη, η επίπτωση της αύξησης των τρανσαμινασών δεν αυξήθηκε ανά έτος θεραπείας με guselkumab. Οι περισσότερες αυξήσεις τρανσαμινασών ήταν $\leq 3 \times$ ULN.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου επαγωγής (Εβδομάδα 0-12), ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν πιο συχνά στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab (1,7% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6% των ασθενών). Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ανεπιθύμητες ενέργειες αυξημένων τρανσαμινασών (περιλαμβάνεται ALT αυξημένη, AST αυξημένη, ηπατικά ένζυμα αυξημένα, τρανσαμινάσες αυξημένες, ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική και δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη) αναφέρθηκαν στο 3,4% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 4,1% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 2,4% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Με βάση τις εργαστηριακές αξιολογήσεις, σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, η συχνότητα των αυξήσεων των ALT ή AST ήταν χαμηλότερη από αυτές που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες Φάσης III για την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε

συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου (Εβδομάδα 12), ALT ($< 1\%$ των ασθενών) και AST ($< 1\%$ των ασθενών) αυξήσεις $\geq 3x$ ULN αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης II και Φάσης III για τη νόσο του Crohn, κατά τη διάρκεια της περιόδου αναφοράς περίπου ενός έτους, ALT και/ή AST αυξήσεις $\geq 3x$ ULN αναφέρθηκαν στο 2,7% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 2,6% των ασθενών στην ομάδα θεραπείας με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w σε σύγκριση με 1,9% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν παροδική και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας, κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (0,9%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0%). Μέχρι το 1 έτος, η ανεπιθύμητη ενέργεια του μειωμένου αριθμού ουδετερόφιλων αναφέρθηκε στο 0,9% των ασθενών που έλαβαν guselkumab. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η μείωση του αριθμού των ουδετερόφιλων αίματος ήταν ήπια, παροδική, δεν σχετίστηκε με λοίμωξη και δεν οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας.

Γαστρεντερίτιδα

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου, γαστρεντερίτιδα εμφανίστηκε πιο συχνά στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab (1,1%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%). Έως την Εβδομάδα 264, το 5,8% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέφεραν γαστρεντερίτιδα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερίτιδας δεν ήταν σοβαρές και δεν οδήγησαν σε διακοπή του guselkumab έως την Εβδομάδα 264. Τα ποσοστά γαστρεντερίτιδας που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Αντιδράσεις στη θέση ένεσης

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωρίασης έως την Εβδομάδα 48, το 0,7% των ενέσεων με το guselkumab και το 0,3% των ενέσεων με εικονικό φάρμακο συσχετίστηκαν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Έως την Εβδομάδα 264, το 0,4% των ενέσεων guselkumab σχετίζονταν με αντιδράσεις στη θέση ένεσης. Οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν γενικά ήπιες έως μέτριας βαρύτητας. Καμία δεν ήταν σοβαρή και μία οδήγησε σε διακοπή του guselkumab.

Σε δύο Φάσης III κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας έως την Εβδομάδα 24, ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν χαμηλός και ελαφρώς υψηλότερος στις ομάδες του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 5 (1,3%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q8w, 4 (1,1%) ασθενείς στην ομάδα του guselkumab q4w και 1 (0,3%) ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένας ασθενής διέκοψε το guselkumab λόγω αντίδρασης στη θέση ένεσης κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου των κλινικών μελετών της ψωριασικής αρθρίτιδας. Μέχρι το 1 έτος, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν 1,6% και 2,4% στις ομάδες του guselkumab q8w και q4w αντίστοιχα. Συνολικά, το ποσοστό των ενέσεων που σχετίζεται με αντιδράσεις στη θέση ένεσης που παρατηρήθηκε στις κλινικές μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας κατά τη διάρκεια της ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο περιόδου ήταν παρόμοιο με τα ποσοστά που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της ψωρίασης.

Στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα έως την Εβδομάδα 44, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7,9% (2,5% των ενέσεων) στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg υποδορίως q4w (το guselkumab 200 mg χορηγήθηκε ως δύο ενέσεις των 100 mg στη Φάσης III κλινική μελέτη συντήρησης για την ελκώδη κολίτιδα) και καμία αντίδραση στη θέση ένεσης στην ομάδα που έλαβε guselkumab 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης II και Φάσης III κλινικές μελέτες για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 4,1% (0,8% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 1,4% (0,6% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Συνολικά οι αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Σε Φάσης III κλινική μελέτη για τη νόσο του Crohn έως την Εβδομάδα 48, το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν 1 ή περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης στο guselkumab ήταν 7% (1,3% των ενέσεων) στην ομάδα θεραπείας που έλαβε 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 200 mg υποδορίως q4w και 4,3% (0,7% των ενέσεων) των ασθενών στην ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από 100 mg υποδορίως q8w. Οι περισσότερες αντιδράσεις στη θέση ένεσης ήταν ήπιες και καμία δεν ήταν σοβαρή.

Ανοσογονικότητα

Η ανοσογονικότητα του guselkumab αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη και με ανοχή στο φάρμακο ανοσοδοκιμασία.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα, 5% (n=145) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε μια περίοδο θεραπείας έως 52 εβδομάδες. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 8% (n=12) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,4% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε συγκεντρωτικές Φάσης III αναλύσεις σε ασθενείς με ψωρίαση, περίπου το 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου σε έως 264 εβδομάδες θεραπείας. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 5% είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 0,76% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 12% (n=58) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab για διάστημα έως 56 εβδομάδων ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 16% (n=9) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά, ποσοστό που ισούται με το 2% όλων των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μια ανάλυση Φάσης III έως και την Εβδομάδα 24 σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόρια συντήρηση, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Σε συγκεντρωτικές αναλύσεις Φάσης II και Φάσης III έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία με ενδοφλέβια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 5% (n=30) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου, περίπου το 7% (n=2) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 0,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab. Σε μία Φάσης III ανάλυση έως την Εβδομάδα 48 σε ασθενείς με νόσο του Crohn, που έλαβαν θεραπεία με υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενη από υποδόριο δοσολογικό σχήμα συντήρησης, περίπου το 9% (n=24) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab ανέπτυξαν αντισώματα έναντι του φαρμάκου. Από αυτούς τους ασθενείς, το 13% (n=3) είχαν αντισώματα που ταξινομήθηκαν ως εξουδετερωτικά αντισώματα, ποσοστό που ισούται με το 1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με

guselkumab. Τα αντισώματα έναντι του φαρμάκου δεν συσχετίστηκαν με χαμηλότερη αποτελεσματικότητα ή εμφάνιση αντιδράσεων στη θέση ένεσης.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Ενδοφλέβιες δόσεις guselkumab έως και 1.200 mg καθώς και υποδόριες δόσεις έως και 400 mg ως εφάπαξ δοσολογία σε μια επίσκεψη έχουν χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και πρέπει να χορηγείται αμέσως κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC16.

Μηχανισμός δράσης

Το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) IgG1λ που συνδέεται εκλεκτικά με την πρωτεΐνη ιντερλευκίνη 23 (IL-23) με υψηλή ειδικότητα και συγγένεια μέσω της περιοχής σύνδεσης αντιγόνου. Η IL-23 είναι μία κυτοκίνη, η οποία συμμετέχει στις φλεγμονώδεις και ανοσολογικές αποκρίσεις. Αποκλείοντας την πρόσδεση της IL-23 στον υποδοχέα της, το guselkumab αναστέλλει την εξαρτώμενη από την IL-23 κυτταρική σηματοδότηση και απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτοκινών.

Τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στο δέρμα των ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, τα επίπεδα της IL-23 είναι αυξημένα στον ιστό του παχέος εντέρου. Σε μοντέλα *in vitro*, το guselkumab έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τη βιολογική δράση της IL-23, παρεμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή της με τον υποδοχέα της IL-23 στην κυτταρική επιφάνεια και διαταράσσοντας τη διαμεσολαβούμενη από την IL-23-σηματοδότηση, ενεργοποίηση και αλληλουχία κυτταροκινών. Το guselkumab ασκεί κλινικές επιδράσεις στην ψωρίαση κατά πλάκας, την ψωριασική αρθρίτιδα, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn μέσω αποκλεισμού της οδού της κυτταροκίνης IL-23.

Έχει διαπιστωθεί ότι τα μυελοειδή κύτταρα που εκφράζουν τον Fc-γ υποδοχέα 1 (CD64) είναι κυρίαρχη πηγή της IL-23 στον φλεγμονώδη ιστό, στην ψωρίαση, την ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn. Το guselkumab έχει επιδείξει *in vitro* παρεμπόδιση της IL-23 και πρόσδεση στο CD64. Αυτά τα αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι το guselkumab είναι σε θέση να εξουδετερώσει την IL-23 στην κυτταρική πηγή της φλεγμονής.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε μία Φάσης I μελέτη, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειωμένη έκφραση των γονιδίων της οδού IL-23/Th17 και των σχετιζόμενων με την ψωρίαση προφίλ γονιδιακής έκφρασης, όπως φαίνεται από τις αναλύσεις mRNA που ελήφθη από βιονίες από πάσχουσες περιοχές του δέρματος ασθενών με ψωρίαση κατά πλάκας την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης. Στην ίδια μελέτη

Φάσης I, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε βελτίωση των ιστολογικών δεικτών της ψωρίασης την Εβδομάδα 12, συμπεριλαμβανομένης της μείωσης του επιδερμικού πάχους και της πυκνότητας των Τ-κυττάρων. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μειωμένα επίπεδα IL-17A, IL-17F και IL-22 ορού σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε μελέτες Φάσης II και Φάσης III της ψωρίασης κατά πλάκας. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σε συμφωνία με το κλινικό όφελος που έχει παρατηρηθεί με τη θεραπεία με guselkumab στην ψωρίαση κατά πλάκας.

Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα σε Φάσης III μελέτες, τα επίπεδα ορού των πρωτεϊνών οξείας φάσης C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αμυλοειδές A ορού και IL-6 καθώς και των Th17 εκτελεστικών κυτταροκινών IL-17A, IL-17F και IL-22 ήταν αυξημένα στην έναρξη της μελέτης. Το guselkumab μείωσε τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Το guselkumab μείωσε ακόμη περισσότερο τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών έως την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την έναρξη της μελέτης και με το εικονικό φάρμακο.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn, η θεραπεία με guselkumab οδήγησε σε μειώσεις των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, οι οποίες διατηρήθηκαν επί ένα έτος θεραπείας συντήρησης. Τα επίπεδα στον ορό των πρωτεϊνών IL-17A, IL-22 και IFN γ ήταν μειωμένα ήδη από την Εβδομάδα 4 και συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12 της επαγωγής. Το guselkumab μείωσε επίσης τα επίπεδα RNA της IL-17A, της IL-22 και της IFN γ στη βιοψία του βλεννογόνου του παχέος εντέρου την Εβδομάδα 12.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ελκώδης κολίτιδα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες (μελέτη ενδοφλέβιας επαγωγής QUASAR, μελέτη συντήρησης QUASAR και μελέτη υποδόριας επαγωγής ASTRO) σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP), βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) και/ή τροποποιητές υποδοχέων της 1-φωσφορικής σφιγγοσίνης (S1PRM), που ισχύει μόνο για τη μελέτη ASTRO. Επιπλέον, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του guselkumab αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, Φάσης IIb μελέτη καθορισμού δόσης επαγωγής (μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR) στην οποία εντάχθηκε παρόμοιος πληθυσμός ασθενών με ελκώδη κολίτιδα όπως στη μελέτη επαγωγής Φάσης III.

Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε με την τροποποιημένη βαθμολογία Mayo (mMS), μια βαθμολογία Mayo 3 συνιστωσών (0-9) η οποία αποτελείται από το άθροισμα των ακόλουθων επιμέρους βαθμολογιών (0 έως 3 για κάθε επιμέρους βαθμολογία): συχνότητα κενώσεων (SFS), αιμορραγία από το ορθό (RBS) και ευρήματα στην κεντρικά εξεταζόμενη ενδοσκόπηση (ES). Η μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδης κολίτιδα ορίστηκε ως mMS μεταξύ 5 και 9, RBS ≥ 1 και ES 2 (ορίζεται ως εκσεσημασμένο ερύθημα, εξάλειψη αγγείωσης, ευθρυπτότητα και/ή διαβρώσεις) ή ES 3 (ορίζεται από αυτόματη αιμορραγία και εξέλκωση).

Μελέτη επαγωγής: QUASAR IS

Στη μελέτη επαγωγής QUASAR IS, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 για να λάβουν είτε guselkumab 200 mg είτε εικονικό φάρμακο με ενδοφλέβια έγχυση την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8. Συνολικά αξιολογήθηκαν 701 ασθενείς. Κατά την έναρξη, η διάμεση mMS ήταν 7, με το 35,5% των ασθενών να έχουν mMS έναρξης 5 έως 6 και το 64,5% να έχουν mMS 7 έως 9, ενώ το 67,9% των ασθενών είχαν ES 3 κατά την έναρξη. Η διάμεση ηλικία ήταν 39 έτη (με εύρος από 18 έως 79 έτη): το 43,1% ήταν γυναίκες και το 72,5% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,4% ως Ασιάτες και το 1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, MTX, 6-MP, AZA και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών. Κατά την έναρξη, το

72,5% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,8% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (MTX, 6-MP ή AZA) και το 43,1% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών ή αναστολέων JAK δεν επιτρεπόταν.

Συνολικά, 49,1% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία και/ή αναστολέα JAK. Από αυτούς τους ασθενείς, το 87,5%, το 54,1% και το 18% είχαν αποτύχει προηγουμένως με έναν αποκλειστή TNF, βεδολιζουμάμπη ή έναν αναστολέα JAK, αντίστοιχα, και το 47,4% είχαν αποτύχει σε 2 ή περισσότερες από αυτές τις θεραπείες. Συνολικά, το 48,4% των ασθενών δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK και το 2,6% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 12. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 3).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12 στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 3: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη QUASAR IS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 200 mg ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)
Κλινική ύφεση^b			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	23% (N=421)	15% (10%, 20%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	12% (N=137)	32% (N=202)	20% (12%, 28%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 14%)
Συμπτωματική ύφεση^f			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	50% (N=421)	29% (23%, 36%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	26% (N=137)	60% (N=202)	34% (24%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	14% (N=136)	38% (N=208)	24% (16%, 33%)
Ενδοσκοπική επούλωση^g			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=280)	27% (N=421)	16% (10%, 21%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	17% (N=137)	38% (N=202)	21% (12%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	5% (N=136)	15% (N=208)	10% (4%, 16%)
Κλινική ανταπόκριση^h			
Συνολικός πληθυσμός	28% (N=280)	62% (N=421)	34% (27%, 41%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	35% (N=137)	71% (N=202)	36% (26%, 46%)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	20% (N=136)	51% (N=208)	32% (22%, 41%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωσηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	8% (N=280)	24% (N=421)	16% (11%, 21%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	11% (N=137)	33% (N=202)	22% (13%, 30%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	4% (N=136)	13% (N=208)	9% (3%, 15%)
Ανταπόκριση κόπωσης^j			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=280)	41% (N=421)	20% (13%, 26%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	29% (N=137)	42% (N=202)	12% (2%, 23%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	13% (N=136)	38% (N=208)	25% (17%, 34%)
Ύφεση κατά IBDQ^k			
Συνολικός πληθυσμός	30% (N=280)	51% (N=421)	22% (15%, 29%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^d	34% (N=137)	62% (N=202)	28% (18%, 38%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^e	24% (N=136)	39% (N=208)	15% (5%, 25%)

^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8.

^b Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.

^c $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel (με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης: κατάσταση αποτυχίας σε βιολογικό παράγοντα και/ή αναστολέα JAK και ταυτόχρονη χρήση κορτικοστεροειδών κατά την έναρξη).

^d 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 11 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus (JAK) για την ελκώδη κολίτιδα.

^f Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

^g Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.

^h Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

ⁱ Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.

^j Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.

^k Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .

Στη μελέτη QUASAR IS στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR εντάχθηκαν επίσης 48 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS ≥ 1 . Σε ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της μελέτης 4, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 12, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα.

Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και οι τιμές συνέχισαν να μειώνονται έως την Εβδομάδα 12.

Μελέτη συντήρησης: QUASAR MS

Στη μελέτη QUASAR MS αξιολογήθηκαν 568 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στις 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη QUASAR IS είτε από τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς αυτοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες, guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση όπως ορίζεται με βάση την mMS την Εβδομάδα 44. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44 συμπεριλαμβάνονταν, μεταξύ άλλων, συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή, ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση, ανταπόκριση κόπωσης και ύφεση κατά IBDQ (Πίνακας 4).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο.

Πίνακας 4: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a %	Guselkumab 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά (95% CI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^c					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	45% (N=188)	50% (N=190)	25% (16%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	58% (N=96)	24% (12%, 36%)	29% (17%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	30% (19%, 42%)	32% (21%, 44%)
Συμπτωματική ύφεση ^h					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	70% (N=188)	69% (N=190)	32% (23%, 41%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%, 40%)	28% (15%, 41%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	24% (N=75)	65% (N=77)	60% (N=88)	39% (26%, 52%)	37% (23%, 50%)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ⁱ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	18% (N=190)	45% (N=188)	49% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	29% (20%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	24% (12%, 36%)	27% (14%, 39%)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	7% (N=75)	40% (N=77)	40% (N=88)	32% (21%, 43%)	34% (23%, 45%)
Ενδοσκοπική επούλωση^j					
Συνολικός πληθυσμός ^d	19% (N=190)	49% (N=188)	52% (N=190)	30% (21%, 38%) ^e	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	26% (N=108)	53% (N=105)	59% (N=96)	27% (15%, 40%)	30% (18%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	45% (N=77)	42% (N=88)	36% (24%, 48%)	35% (23%, 46%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^k					
Συνολικός πληθυσμός ^d	17% (N=190)	44% (N=188)	48% (N=190)	26% (17%, 34%) ^e	30% (21%, 38%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	23% (N=108)	50% (N=105)	56% (N=96)	26% (14%, 38%)	30% (17%, 42%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	38% (N=77)	39% (N=88)	28% (16%, 39%)	31% (20%, 43%)
Κλινική ανταπόκριση^l					
Συνολικός πληθυσμός ^d	43% (N=190)	78% (N=188)	75% (N=190)	34% (25%, 43%) ^e	31% (21%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	54% (N=108)	83% (N=105)	81% (N=96)	29% (17%, 41%)	26% (14%, 39%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	28% (N=75)	70% (N=77)	67% (N=88)	41% (27%, 54%)	39% (26%, 53%)
Διατήρηση της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44 σε ασθενείς που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την επαγωγή					
Συνολικός πληθυσμός ^a	34% (N=59)	61% (N=66)	72% (N=69)	26% (9%, 43%) ^m	38% (23%, 54%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	34% (N=41)	65% (N=43)	79% (N=48)	31% (9%, 51%)	45% (25%, 62%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	27% (N=15)	60% (N=20)	56% (N=18)	33% (-1%, 62%)	29% (-6%, 59%)
Ενδοσκοπική ομαλοποίησηⁿ					
Συνολικός πληθυσμός ^d	15% (N=190)	35% (N=188)	34% (N=190)	18% (10%, 27%) ^e	17% (9%, 25%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	20% (N=108)	38% (N=105)	42% (N=96)	17% (6%, 29%)	17% (6%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	8% (N=75)	31% (N=77)	24% (N=88)	21% (10%, 33%)	16% (6%, 26%)

Ανταπόκριση κόπωσης^ο					
Συνολικός πληθυσμός ^d	29% (N=190)	51% (N=188)	43% (N=190)	20% (11%, 29%) ^c	13% (3%, 22%) ^m
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	36% (N=108)	51% (N=105)	53% (N=96)	15% (2%, 28%)	16% (3%, 29%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	47% (N=77)	32% (N=88)	27% (13%, 40%)	13% (1%, 26%)
Ύφεση κατά IBDQ^p					
Συνολικός πληθυσμός ^d	37% (N=190)	64% (N=188)	64% (N=190)	26% (17%, 36%) ^c	26% (16%, 35%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και αναστολέα JAK ^f	49% (N=108)	68% (N=105)	74% (N=96)	19% (6%, 32%)	24% (11%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα και/ή αναστολέα JAK ^g	19% (N=75)	58% (N=77)	53% (N=88)	38% (26%, 50%)	35% (23%, 48%)

^a Guselkumab 100 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 8 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.

^b Guselkumab 200 mg ως υποδόρια ένεση κάθε 4 εβδομάδες μετά το σχήμα επαγωγής.

^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.

^d Ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab, είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.

^e $p < 0,001$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.

^f 7 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 6 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) και/ή έναν αναστολέα κινάσης Janus [JAK] για την ελκώδη κολίτιδα.

^h Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

ⁱ Δεν χρειάστηκαν καμία θεραπεία με κορτικοστεροειδή για τουλάχιστον 8 εβδομάδες πριν από την Εβδομάδα 44 και επίσης πληρούσαν τα κριτήρια της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 44.

^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπική 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα.

^k Συνδυασμός ιστολογικής επούλωσης [διήθηση ουδετερόφιλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού, σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes] και ενδοσκοπικής επούλωσης όπως ορίζεται παραπάνω.

^l Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμών είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

^m $p < 0,01$, προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά (95% CI) με βάση τη μέθοδο Cochran-Mantel-Haenszel, με προσαρμογή ως προς παράγοντες διαστρωμάτωσης.

ⁿ Επιμέρους βαθμολογία για την ευθρυπτότητα 0.

^ο Η κόπωση αξιολογήθηκε με τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS-Fatigue 7a. Η ανταπόκριση κόπωσης ορίστηκε ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, η οποία θεωρείται κλινικά σημαντική.

^p Συνολική βαθμολογία στο Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου ≥ 170 .

^q Συμμετέχοντες που πέτυχαν κλινική ύφεση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab είτε στη μελέτη επαγωγής QUASAR είτε στη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR.

^r 3 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.

Στις μελέτες QUASAR IS και QUASAR MS, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή, σωματικό βάρος και προηγούμενη θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή αναστολέα JAK.

Στη μελέτη QUASAR MS, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογίας 100 mg υποδορίως q8w. Κλινικά

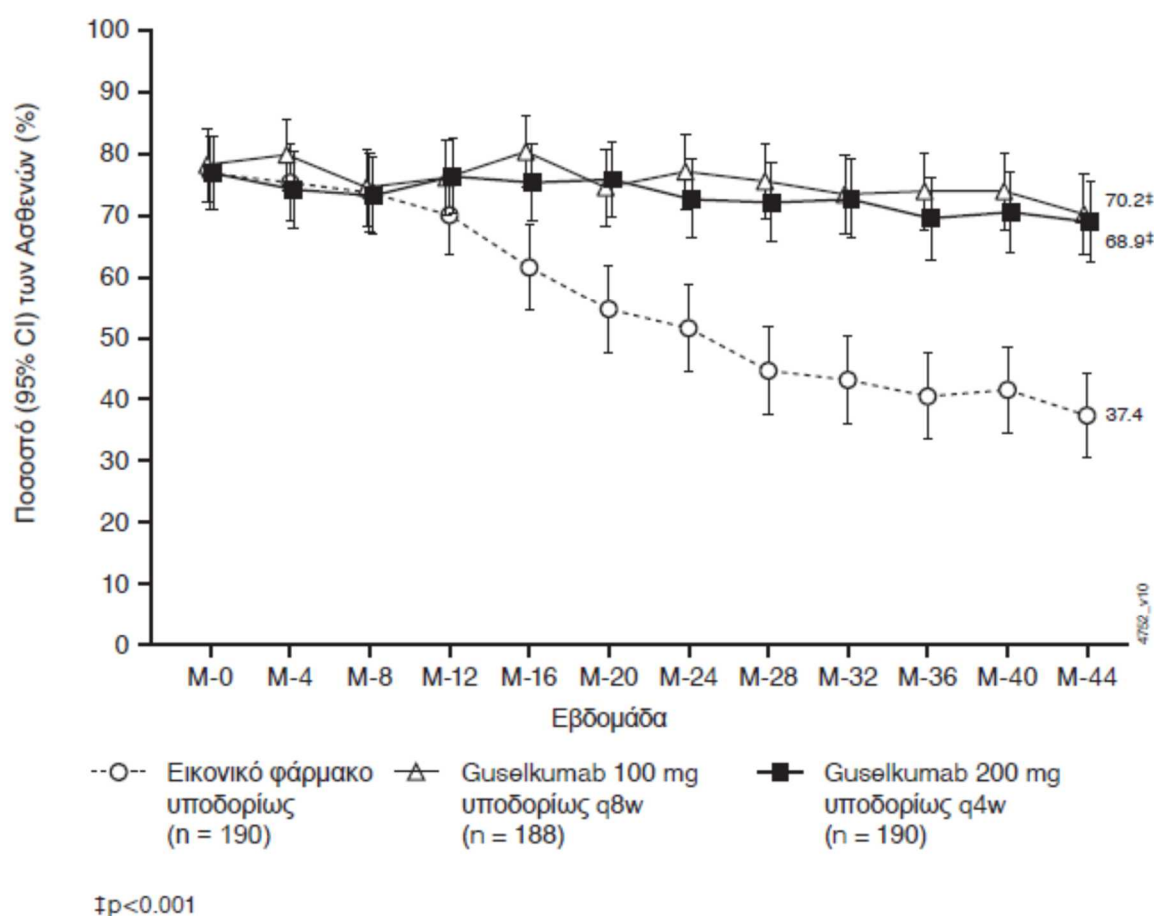
σημαντικές αριθμητικές διαφορές > 15% παρατηρήθηκαν ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με επίπεδα CRP >3 mg/l μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής για τα ακόλουθα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 44: κλινική ύφεση (48% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), διατήρηση της κλινικής ύφεσης (88% 200 mg q4w έναντι 50% 100 mg q8w), κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή (46% 200 mg q4w έναντι 30% 100 mg q8w), ενδοσκοπική επούλωση (52% 200 mg q4w έναντι 35% 100 mg q8w) και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (46% 200 mg q4w έναντι 29% 100 mg q8w).

Στη μελέτη QUASAR MS εντάχθηκαν 31 ασθενείς με mMS κατά την έναρξη της επαγωγής 4, που περιελάμβανε ES 2 ή 3 και RBS $\geq$ 1, οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 12 εβδομάδες μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του guselkumab στη μελέτη QUASAR IS ή τη μελέτη καθορισμού εύρους δόσης επαγωγής QUASAR. Σε αυτούς τους ασθενείς, η αποτελεσματικότητα του guselkumab σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με την κλινική ύφεση, την κλινική ανταπόκριση και την ενδοσκοπική επούλωση την Εβδομάδα 44, ήταν συμβατή με εκείνη στον συνολικό πληθυσμό.

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη QUASAR MS, η συμπτωματική ύφεση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής, και η επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 διατηρήθηκε έως την Εβδομάδα 44 και στις δύο ομάδες θεραπείας με guselkumab, ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 1):

Εικόνα 1: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 στη μελέτη QUASAR MS



Ανταποκριθέντες σε παρατεταμένη θεραπεία με guselkumab την Εβδομάδα 24

Στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής, χορηγήθηκε guselkumab 200 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 12, 16 και 20. Στη μελέτη QUASAR IS, 66/120 (55%) ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και δεν ήταν

σε κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 της επαγωγής πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 24. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στο guselkumab την Εβδομάδα 24 εντάχθηκαν στη μελέτη QUASAR MS και έλαβαν guselkumab 200 mg υποδορίως κάθε 4 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 44 της μελέτης QUASAR MS, 83/123 (67%) από αυτούς τους ασθενείς διατηρούσαν την κλινική ανταπόκριση και 37/123 (30%) πέτυχαν κλινική ύφεση.

Ανάκτηση της αποτελεσματικότητας μετά από απώλεια της ανταπόκρισης στο guselkumab

Δεκαεννέα ασθενείς που έλαβαν guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και εμφάνισαν μια πρώτη απώλεια της ανταπόκρισης (10%) μεταξύ των Εβδομάδων 8 και 32 της μελέτης QUASAR MS έλαβαν τυφλοποιημένα δοσολογία guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 11 από αυτούς τους ασθενείς (58%) πέτυχαν συμπτωματική ανταπόκριση και 5 ασθενείς (26%) πέτυχαν συμπτωματική ύφεση μετά από 12 εβδομάδες.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Η ιστολογική ύφεση ορίστηκε ως ιστολογική βαθμολογία Geboes ≤ 2 B.0 (απουσία ουδετερόφιλων από τους βλεννογόνους [τόσο χόριο όσο και επιθήλιο], μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους ιστού σύμφωνα με το σύστημα βαθμολόγησης Geboes). Στη μελέτη QUASAR IS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 40% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 19% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη QUASAR MS, ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε στο 59% και το 61% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w και guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και στο 27% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Η ομαλοποίηση της ενδοσκοπικής εμφάνισης του βλεννογόνου ορίστηκε ως ES 0. Στη μελέτη QUASAR IS, ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 15% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab και στο 5% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Σύνθετες ιστολογικές-ενδοσκοπικές βλεννογονικές εκβάσεις

Συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική ομαλοποίηση, ιστολογική ύφεση και καλπροτεκτίνη κοπράνων ≤ 250 mg/kg την Εβδομάδα 44 επιτεύχθηκε από μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (22% και 28% έναντι 9%, αντίστοιχα).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, οι ασθενείς που έλαβαν guselkumab έδειξαν μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά την ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ και με όλες τις βαθμολογίες των επιμέρους πεδίων του IBDQ (εντερικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση, συστηματική λειτουργικότητα, συναισθηματική λειτουργικότητα και κοινωνική λειτουργικότητα). Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab στη μελέτη QUASAR MS έως την Εβδομάδα 44.

Νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα

Έως την Εβδομάδα 12 της μελέτης QUASAR IS, χαμηλότερα ποσοστά των ασθενών στην ομάδα του guselkumab σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου είχαν νοσηλείες σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (1,9%, 8/421 έναντι 5,4%, 15/280).

ASTRO

Στη μελέτη ASTRO, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 418 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 40 έτη (με εύρος από 18 έως 80 έτη), το 38,8% ήταν γυναίκες και το 64,6% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 28,9% ως Ασιάτες και το 3,1% ως Μαύροι.

Οι ενταχθέντες ασθενείς επιτρεπόταν να χρησιμοποιούν σταθερές δόσεις από στόματος αμινοσαλικυλικών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων (AZA, 6-MP, MTX) και/ή από στόματος κορτικοστεροειδών (έως 20 mg/ημέρα πρεδνιζόνη ή ισοδύναμο). Κατά την έναρξη, το 77,3% των ασθενών λάμβαναν αμινοσαλικυλικά, το 20,1% των ασθενών λάμβαναν ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες και το 32,8% των ασθενών λάμβαναν κορτικοστεροειδή. Η ταυτόχρονη χρήση βιολογικών θεραπειών, αναστολέων JAK ή S1PRM δεν επιτρεπόταν. Συνολικά, 40,2% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, αναστολέα JAK και/ή S1PRM, το 58,1% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM και το 1,7% είχαν λάβει στο παρελθόν αλλά δεν είχαν αποτύχει με έναν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM.

Στην ASTRO, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η κλινική ύφεση την Εβδομάδα 12, όπως ορίζεται με βάση την mMS. Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 12 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση, ενδοσκοπική επούλωση, κλινική ανταπόκριση και ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση (βλ. Πίνακα 5). Στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 24 συμπεριλαμβάνονταν συμπτωματική ύφεση και ενδοσκοπική επούλωση (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 5: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg Υποδόρια Επαγωγή ^a %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^b
Κλινική ύφεση^c			
Συνολικός πληθυσμός	6% (N=139)	28% (N=279)	21% (15%, 28%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	9% (N=79)	36% (N=164)	27% (18%, 37%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	4% (N=56)	16% (N=112)	12% (3%, 20%)
Συμπτωματική ύφεση^d			
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=139)	51% (N=279)	30% (22%, 39%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	25% (N=79)	59% (N=164)	34% (22%, 46%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	14% (N=56)	41% (N=112)	26% (13%, 39%)
Ενδοσκοπική επούλωση^h			
Συνολικός πληθυσμός	13% (N=139)	37% (N=279)	24% (17%, 32%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	18% (N=79)	46% (N=164)	28% (17%, 40%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	24% (N=112)	16% (6%, 26%)
Κλινική ανταπόκρισηⁱ			
Συνολικός πληθυσμός	35% (N=139)	66% (N=279)	31% (22%, 40%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	42% (N=79)	71% (N=164)	30% (17%, 43%)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	25% (N=56)	57% (N=112)	31% (17%, 45%)
Ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση^j			
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=139)	30% (N=279)	20% (12%, 27%) ^e
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	14% (N=79)	38% (N=164)	25% (14%, 35%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	7% (N=56)	19% (N=112)	11% (1%, 20%)

^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8

^b Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμισης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).

^c Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της επαγωγής και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0

^e $p < 0,001$

^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 3 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν

^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα

^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

ⁱ Μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην τροποποιημένη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 2 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 βαθμίων είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1

^j Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα και βαθμολογία Geboes $\leq 3,1$ (που υποδεικνύει διήθηση ουδετεροφίλων σε $< 5\%$ των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιδώδους ιστού)

Πίνακας 6: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας την Εβδομάδα 24 στη μελέτη ASTRO

Καταληκτικό σημείο	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 100 mg q8w Υποδόρια Ένεση ^a %	Guselkumab 400 mg υποδόρια επαγωγή→ 200 mg q4w Υποδόρια Ένεση ^b %	Θεραπευτική Διαφορά έναντι Εικονικού φαρμάκου (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Κλινική ύφεση ^d					
Συνολικός πληθυσμός	9% (N=139)	35% (N=139)	36% (N=140)	26% (17%, 35%) ^c	27% (18%, 36%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f	13% (N=79)	49% (N=81)	43% (N=83)	37% (24%, 50%)	31% (18%, 44%)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	16% (N=57)	27% (N=55)	10% (-1%, 21%)	21% (9%, 34%)
Ενδοσκοπική επούλωση ^h					
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=139)	40% (N=139)	45% (N=140)	28% (18%, 38%) ^c	33% (23%, 42%) ^c
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό	18% (N=79)	54% (N=81)	52% (N=83)	37% (23%, 51%)	34% (21%, 48%)

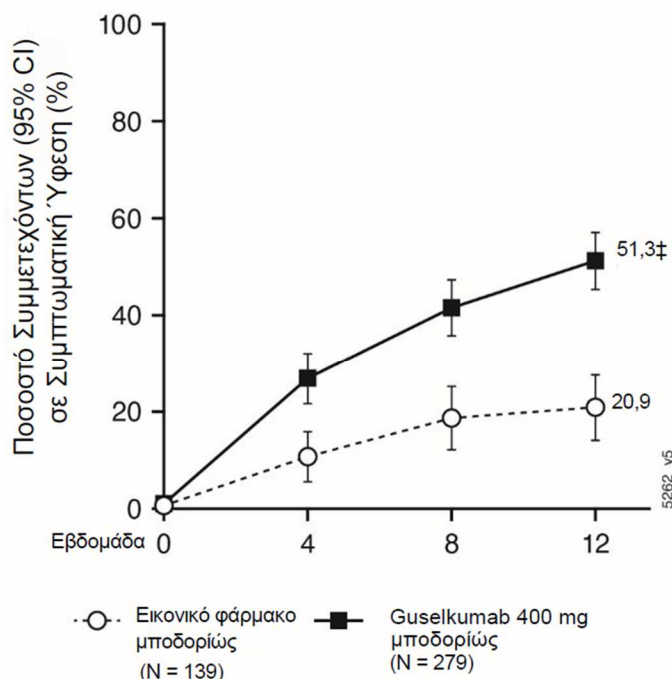
παράγοντα, αναστολέα JAK και S1PRM ^f					
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM ^g	5% (N=56)	19% (N=57)	36% (N=55)	13% (1%, 25%)	30% (17%, 44%)

- ^a Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 8 εβδομάδες
- ^b Guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg ως υποδόρια συντήρηση κάθε 4 εβδομάδες
- ^c Η προσαρμοσμένη θεραπευτική διαφορά και τα CIs βασίστηκαν στην κοινή διαφορά κινδύνου με χρήση των τιμών στάθμισης ανά στρώματα Mantel-Haenszel και του εκτιμητή διακύμανσης Sato. Οι μεταβλητές διαστρωμάτωσης ήταν κατάσταση αποτυχίας σε προηγούμενο βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK και/ή S1PRM (Ναι ή Όχι) και επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση κατά την έναρξη της μελέτης (μέτρια [2] ή σοβαρή [3]).
- ^d Επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα
- ^e $p < 0,001$
- ^f 4 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 1 ασθενής στην ομάδα του guselkumab 100 mg και 2 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα, αναστολέα JAK ή S1PRM αλλά δεν είχαν αποτύχει με αυτόν.
- ^g Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη), αναστολέα JAK και/ή S1PRM για την ελκώδη κολίτιδα
- ^h Επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1 χωρίς καθόλου ευθρυπτότητα

Συμπτωματική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Στη μελέτη ASTRO, συμπτωματική ύφεση που ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 χωρίς αύξηση σε σχέση με την έναρξη της μελέτης και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 που παρατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 12, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στις ομάδες θεραπείας με guselkumab πέτυχαν συμπτωματική ύφεση σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (Εικόνα 2):

Εικόνα 2: Ποσοστό ασθενών σε συμπτωματική ύφεση έως την Εβδομάδα 12 στη μελέτη ASTRO



Επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων

Μειώσεις στις επιμέρους βαθμολογίες για την αιμορραγία από το ορθό και τη συχνότητα κενώσεων παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με guselkumab σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.

Ιστολογική και ενδοσκοπική αξιολόγηση

Ιστολογική ύφεση την Εβδομάδα 12 επιτεύχθηκε στο 44% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με το 20% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Ενδοσκοπική ομαλοποίηση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε στο 21% και στο 26% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή, ακολουθούμενα από 100 mg χορηγούμενα με υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 16 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, ή guselkumab 200 mg χορηγούμενα ως υποδόρια ένεση την Εβδομάδα 12 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Κοιλιακό άλγος και επιτακτική ανάγκη για κένωση

Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο δεν εμφάνισαν κοιλιακό άλγος (56% έναντι 31%) και δεν εμφάνισαν επιτακτική ανάγκη για κένωση (49% έναντι 24%) την Εβδομάδα 12.

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η ειδική για τη νόσο σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το IBDQ. Μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών στη συνδυασμένη ομάδα που έλαβε guselkumab 400 mg υποδορίως (61%) πέτυχε ύφεση κατά IBDQ την Εβδομάδα 12 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (34%).

Νόσος του Crohn

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του guselkumab αξιολογήθηκαν σε τρεις Φάσης III κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε είτε από στόματος κορτικοστεροειδή, συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες (AZA, 6-MP, MTX), και/ή σε βιολογική θεραπεία (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη): δύο πανομοιότυπα σχεδιασμένες 48 Εβδομάδων πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο και ενεργό φάρμακο (ustekinumab), παράλληλων ομάδων μελέτες (GALAXI 2 και GALAXI 3) και μία 24 Εβδομάδων πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο παράλληλων ομάδων μελέτη (GRAVITI). Και οι τρεις μελέτες είχαν ως σχεδιασμό τη λήψη ίδιας θεραπείας με τη φάση επαγωγής καθόλη τη διάρκεια της μελέτης: ασθενείς τυχαιοποιημένοι στο guselkumab (ή στο ustekinumab για τις GALAXI 2 και GALAXI 3) διατήρησαν αυτήν την ανάθεση θεραπείας για όλη τη διάρκεια της μελέτης.

GALAXI 2 και GALAXI 3

Στις Φάσης III μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn ορίστηκε ως μια βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450 και ως μια βαθμολογία στην Απλοποιημένη Κλίμακα Ενδοσκοπική Εκτίμησης για τη νόσο του Crohn (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεικτική νόσο). Πρόσθετα κριτήρια για τις GALAXI 2/3 περιελάμβαναν μια μέση ημερήσια συχνότητα κενώσεων (SF) > 3 ή μέση ημερήσια βαθμολογία κοιλιακού άλγους (AP) > 1 .

Στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:2:2:1 για να λάβουν guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w ως συντήρηση· ή guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ως συντήρηση· ή ustekinumab περίπου 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w ως συντήρηση· ή εικονικό φάρμακο. Τα άτομα που δεν πέτυχαν ανταπόκριση με εικονικό φάρμακο έλαβαν ustekinumab ξεκινώντας από την Εβδομάδα 12.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 1.021 ασθενείς στη GALAXI 2 (n=508) και στη GALAXI 3 (n=513). Η διάμεση ηλικία ήταν 34 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 57,6% ήταν άνδρες· και το 74,3% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,3% ως Ασιάτες και το 1,5% ως Μαύροι.

Στη GALAXI 2, το 52,8% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 7,5% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,9% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 5,3% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 37,4% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 29,9% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Στη GALAXI 3, το 51,9% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία (το 50,3% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία anti-TNFα, το 9,6% εμφάνισαν δυσανεξία ή απέτυχαν σε προηγούμενη θεραπεία με βεδολιζουμάμπη), το 41,5% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 6,6% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 36,1% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 30,2% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στη GALAXI 2 και στη GALAXI 3 παρουσιάζονται στον Πίνακα 7 (Εβδομάδα 12) και 8 (Εβδομάδα 48). Τα αποτελέσματα από τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία την Εβδομάδα 48 σε σύγκριση με το ustekinumab παρουσιάζονται στους Πίνακες 9 και 10.

Πίνακας 7: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %	Εικονικό φάρμακο %	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή ^a %
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	22% (N=76)	47% ⁱ (N=289)	15% (N=72)	47% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	18% (N=34)	50% (N=121)	15% (N=27)	50% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	23% (N=39)	45% (N=150)	15% (N=39)	47% (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	11% (N=76)	38% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	36% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	15% (N=34)	51% (N=121)	22% (N=27)	41% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	5% (N=39)	27% (N=150)	8% (N=39)	31% (N=150)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας				
PRO-2 ύφεση^f την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=76)	43% ⁱ (N=289)	14% (N=72)	42% ⁱ (N=293)

Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	24% (N=34)	43% (N=121)	15% (N=27)	47% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	13% (N=39)	41% (N=150)	13% (N=39)	39% (N=150)
Ανταπόκριση κόπωσης^g την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	29% (N=76)	45% ⁱ (N=289)	18% (N=72)	43% ⁱ (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	32% (N=34)	48% (N=121)	19% (N=27)	46% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	26% (N=39)	41% (N=150)	18% (N=39)	43% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 12				
Συνολικός πληθυσμός	1% (N=76)	15% (N=289)	8% (N=72)	16% (N=293)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^c	3% (N=34)	22% (N=121)	19% (N=27)	25% (N=123)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^d	0% (N=39)	9% (N=150)	0% (N=39)	9% (N=150)

^a Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 – Δύο ομάδες θεραπείας με guselkumab συνδυάστηκαν για αυτήν τη στήλη, καθώς οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα ενδοφλέβιας επαγωγής πριν από την Εβδομάδα 12.

^b Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150.

^c 9 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 38 ασθενείς στην ομάδα του ενδοφλέβιου guselkumab 200 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^d Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF ή βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^f PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.

^g Ανταπόκριση κόπωσης ορίζεται ως βελτίωση ≥ 7 βαθμών στο ερωτηματολόγιο PROMIS-Fatigue 7a.

^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

ⁱ $p < 0.001$

^j $p < 0.05$

Πίνακας 8: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b	Εικονικό φάρμακο (N=72)	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^b
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^c την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	12% (N=76)	45% ^e (N=143)	51% ^e (N=146)	14% (N=72)	44% ^e (N=143)	48% ^e (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	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 ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ^d Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0.001$
- ^f Συμμετέχοντες που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση την Εβδομάδα 12 θεωρήθηκε ότι δεν πέτυχαν ανταπόκριση την Εβδομάδα 48, ανεξάρτητα από το σκέλος θεραπείας.

Πίνακας 9: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab b 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c	Ustekinumab b 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή→ 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή→ 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	39% (N=143)	42% (N=143)	49% (N=146)	28% (N=148)	41% ^k (N=143)	45% ^k (N=150)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^e την Εβδομάδα 48^f						
Συνολικός πληθυσμός	42% (N=143)	49% (N=143)	56% (N=146)	32% (N=148)	47% (N=143)	49% (N=150)
Ενδοσκοπική ύφεση^f την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	20% (N=143)	27% (N=143)	24% (N=146)	13% (N=148)	24% ^k (N=143)	19% (N=150)
Κλινική ύφεση^g την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	65% (N=143)	64% (N=143)	75% (N=146)	61% (N=148)	66% (N=143)	66% (N=150)
Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή^h την Εβδομάδα 48ⁱ						
Συνολικός πληθυσμός	61% (N=143)	63% (N=143)	71% (N=146)	59% (N=148)	64% (N=143)	64% (N=150)
Διαρκής κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	45% (N=143)	46% (N=143)	52% (N=146)	39% (N=148)	50% (N=143)	49% (N=150)
PRO-2 ύφεση^j την Εβδομάδα 48						
Συνολικός πληθυσμός	59% (N=143)	60% (N=143)	69% (N=146)	53% (N=148)	58% (N=143)	56% (N=150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.
- ^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.
- ^e Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^f Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .
- ^g Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .
- ^h Κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 την Εβδομάδα 48 και μη λήψη κορτικοστεροειδών την Εβδομάδα 48.
- ⁱ Διαρκής κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 για το 80% όλων των επισκέψεων μεταξύ της Εβδομάδας 12 και της Εβδομάδας 48 (τουλάχιστον 8 έως 10 επισκέψεις), που πρέπει να περιλαμβάνουν την Εβδομάδα 48.
- ^j PRO-2 ύφεση ορίζεται ως μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.
- ^k $p < 0.05$
- ^l Οι ανταποκρίσεις την Εβδομάδα 48 αξιολογήθηκαν ανεξάρτητα από την κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 12.

Πίνακας 10: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι ustekinumab την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg ενδοφλέβια επαγωγή → 90 mg q8w υποδόρια ένεση ^a	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 100 mg q8w υποδόρια ένεση ^b	Guselkumab ενδοφλέβια επαγωγή → 200 mg q4w υποδόρια ένεση ^c
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 και ενδοσκοπική ανταπόκριση^d την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	34% (N=291)	42% (N=286)	47% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	51% (N=116)	55% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	26% (N=156)	37% (N=153)	41% (N=147)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	37% (N=291)	48% (N=286)	53% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	43% (N=121)	59% (N=116)	59% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	31% (N=156)	43% (N=153)	47% (N=147)
Ενδοσκοπική ύφεση^h την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	16% (N=291)	25% (N=286)	21% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	19% (N=121)	34% (N=116)	27% (N=128)

Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	13% (N=156)	21% (N=153)	14% (N=147)
Κλινική ύφεσηⁱ την Εβδομάδα 48			
Συνολικός πληθυσμός	63% (N=291)	65% (N=286)	70% (N=296)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^e	75% (N=121)	73% (N=116)	77% (N=128)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^f	53% (N=156)	61% (N=153)	64% (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0 ακολουθούμενα εν συνεχεία από ustekinumab 90 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^b Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w για έως και 48 εβδομάδες.

^c Guselkumab 200 mg ως ενδοφλέβια επαγωγή την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 ακολουθούμενα εν συνεχεία από guselkumab 200 mg υποδορίως q4w για έως και 48 εβδομάδες.

^d Ένας συνδυασμός κλινικής ύφεσης και ενδοσκοπικής ανταπόκρισης όπως ορίζεται παρακάτω.

^e 14 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του ustekinumab, 21 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 200 mg υποδορίως q4w και 17 ασθενείς στην ομάδα του guselkumab 100 mg υποδορίως q8w είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^f Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^g Ενδοσκοπική ανταπόκριση ορίζεται ως βελτίωση $\geq 50\%$ στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη ή βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

^h Ενδοσκοπική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150 .

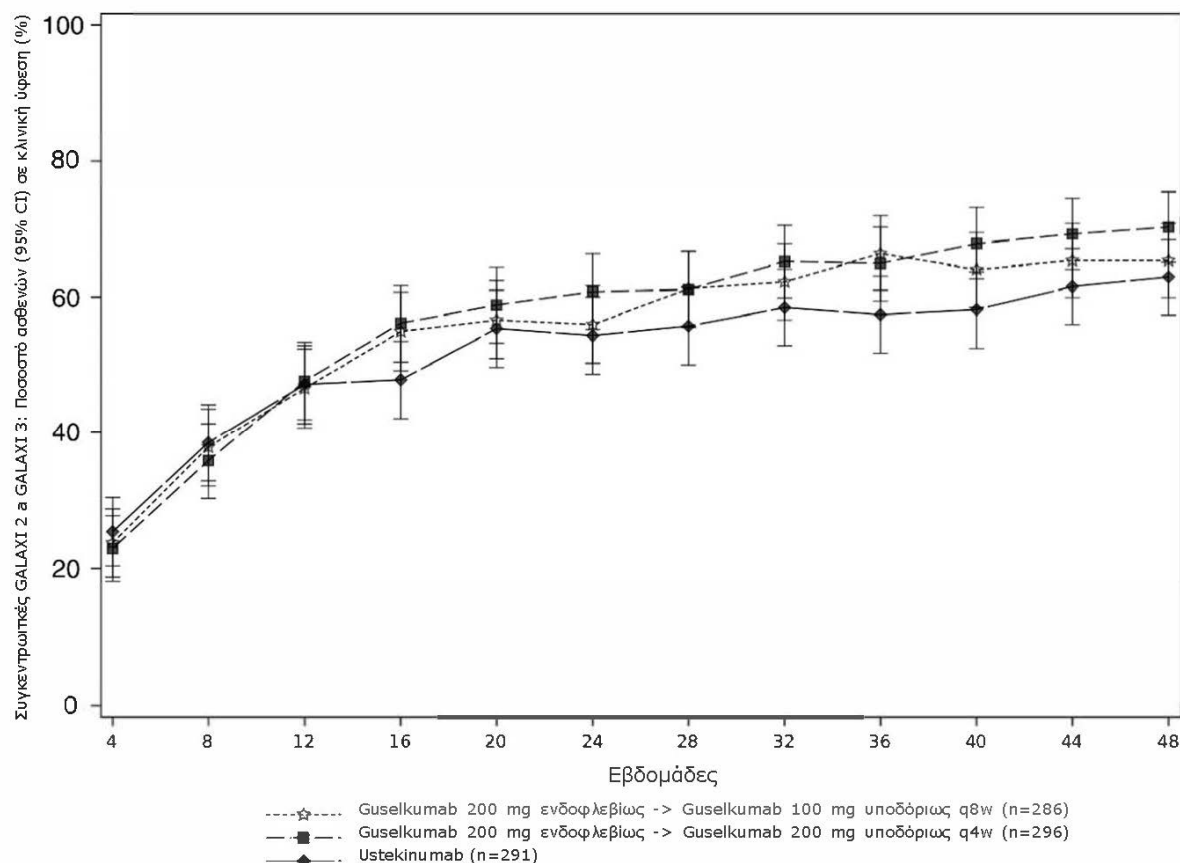
Στις GALAXI 2 και GALAXI 3, η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του guselkumab επιδείχθηκε σταθερά, ανεξάρτητα από ηλικία, φύλο, φυλή και σωματικό βάρος.

Στην ανάλυση του υποπληθυσμού στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI Φάσης III, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο φλεγμονής μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης των δόσεων επαγωγής αποκόμισαν πρόσθετο όφελος από τη χορήγηση guselkumab 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με τη χορήγηση δοσολογικού σχήματος συντήρησης 100 mg υποδορίως q8w. Μια κλινικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε ανάμεσα στις δύο δοσολογικές ομάδες του guselkumab μεταξύ των ασθενών με επίπεδα CRP > 5 mg/l μετά την ολοκλήρωση της επαγωγής, για τα καταληκτικά σημεία της κλινικής ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 54,1% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 71,0%), της ενδοσκοπικής ανταπόκρισης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 36,5% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 50,5%) και της PRO-2 ύφεσης την Εβδομάδα 48 (100 mg υποδορίως q8w: 51,8% έναντι 200 mg υποδορίως q4w: 61,7%)

Κλινική ύφεση με την πάροδο του χρόνου

Οι βαθμολογίες CDAI καταγράφηκαν σε κάθε επίσκεψη ασθενή. Το ποσοστό των ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 παρουσιάζεται στην Εικόνα 3.

Εικόνα 3: Ποσοστό ασθενών σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 48 στις συγκεντρωτικές μελέτες GALAXI 2 και GALAXI 3



Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Την Εβδομάδα 12, παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με την έναρξη της μελέτης στην ομάδα θεραπείας του guselkumab σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο όσον αφορά στην ειδική για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) ποιότητα ζωής που αξιολογείται με τη συνολική βαθμολογία IBDQ. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν και στις δύο μελέτες έως την Εβδομάδα 48.

GRAVITI

Στη μελέτη Φάσης III GRAVITI, μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, ορίστηκε ως μια βαθμολογία CDAI ≥ 220 και ≤ 450 και CD (SES-CD) ≥ 6 (ή ≥ 4 για ασθενείς με μεμονωμένη ειλεϊκή νόσο) και μια μέση ημερήσια SF > 4 ή μέση ημερήσια βαθμολογία AP ≥ 2 .

Στη GRAVITI, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1:1 για να λάβουν guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8 ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg q8w ως υποδόρια συντήρηση ή guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, ακολουθούμενα από guselkumab 200 mg q4w ως υποδόρια συντήρηση ή εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου που πληρούσαν τα κριτήρια διάσωσης έλαβαν τη δοσολογία επαγωγής με guselkumab 400 mg υποδορίως τις Εβδομάδες 16, 20 και 24, ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w.

Συνολικά αξιολογήθηκαν 347 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 36 έτη (με εύρος από 18 έως 83 έτη), το 58,5% ήταν άνδρες και το 66% προσδιορίζονταν ως Λευκοί, το 21,9% ως Ασιάτες και το 2,6% ως Μαύροι.

Στη GRAVITI, το 46,4% των ασθενών είχαν αποτύχει προηγουμένως με τουλάχιστον μία βιολογική θεραπεία, το 46,4% δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα και το 7,2% είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει. Κατά την έναρξη, το 29,7% των ασθενών λάμβαναν από στόματος κορτικοστεροειδή και το 28,5% των ασθενών λάμβαναν συμβατικούς ανοσορρυθμιστικούς παράγοντες.

Τα αποτελέσματα από τα συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Ποσοστό ασθενών που πληρούσαν τα συμπρωτεύοντα και τα μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας με guselkumab έναντι εικονικού φαρμάκου την Εβδομάδα 12 στη μελέτη GRAVITI

	Εικονικό φάρμακο	Guselkumab 400 mg υποδόρια ένεση ^a
Συμπρωτεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ύφεση^b την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	56% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	25% (N=56)	50% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	60% (N=108)
Ενδοσκοπική ανταπόκριση^f την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	21% (N=117)	41% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	27% (N=56)	49% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	33% (N=108)
Μείζονα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας		
Κλινική ανταπόκριση^g την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	33% (N=117)	73% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	38% (N=56)	68% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	28% (N=53)	78% (N=108)
PRO-2 ύφεση^h την Εβδομάδα 12		
Συνολικός πληθυσμός	17% (N=117)	49% ^c (N=230)
Δεν είχαν λάβει στο παρελθόν βιολογικό παράγοντα ^d	18% (N=56)	44% (N=105)
Προηγούμενη αποτυχία βιολογικού παράγοντα ^e	17% (N=53)	52% (N=108)

^a Guselkumab 400 mg υποδορίως την Εβδομάδα 0, την Εβδομάδα 4 και την Εβδομάδα 8 at Week 0, Week 4

^b Κλινική ύφεση: βαθμολογία CDAI < 150

^c p < 0.001

^d 8 επιπλέον ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 17 ασθενείς στην ομάδα του υποδόριου guselkumab 400 mg είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικό παράγοντα αλλά δεν είχαν αποτύχει.

^e Περιλαμβάνει ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία σε θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (αποκλειστές TNF, βεδολιζουμάμπη) για τη νόσο του Crohn.

^f Ενδοσκοπική ανταπόκριση: βελτίωση $\geq$ 50% στη βαθμολογία SES-CD από την έναρξη.

^g Κλινική ανταπόκριση: μείωση $\geq$ 100 βαθμών στη βαθμολογία CDAI από την έναρξη ή βαθμολογία CDAI < 150.

^h PRO-2 ύφεση: μέση ημερήσια βαθμολογία AP στο ή κάτω από το 1 και μέση ημερήσια βαθμολογία SF στο ή κάτω από το 3 και καμία επιδείνωση του AP ή της SF από την έναρξη.

Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 24 επιτεύχθηκε από ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (60,9% και 58,3% έναντι 21,4% αντίστοιχα, και για τα δύο p-τιμές < 0,001). Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 60% και το 66,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ενδοσκοπική ανταπόκριση την Εβδομάδα 48 επιτεύχθηκε από το 44,3% και το 51,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με guselkumab 400 mg ως υποδόρια επαγωγή ακολουθούμενα από guselkumab 100 mg υποδορίως q8w ή 200 mg υποδορίως q4w, αντίστοιχα (και για τα δύο p-τιμές < 0,001 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο).

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Στη GRAVITI, παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την IBD, όπως αξιολογήθηκε με τη συνολική βαθμολογία IBDQ την Εβδομάδα 12 και την Εβδομάδα 24 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το guselkumab σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ελκώδη κολίτιδα και τη νόσο του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg σε υγιή άτομα, το guselkumab πέτυχε μέση ($\pm$ SD) μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mcg/ml σε περίπου 5,5 ημέρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του guselkumab μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση 100 mg εκτιμήθηκε ότι είναι περίπου 49% σε υγιή άτομα.

Σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, μετά από υποδόριες χορηγήσεις guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0 και 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν έως την Εβδομάδα 20. Η μέση ($\pm$ SD) κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση σε δύο μελέτες Φάσης III σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ήταν $1,15 \pm 0,73$ mcg/ml και $1,23 \pm 0,84$ mcg/ml. Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ήταν παρόμοια με εκείνη σε ασθενείς με ψωρίαση. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν επίσης περίπου 1,2 mcg/ml. Μετά από υποδόρια χορήγηση guselkumab 100 mg κάθε 4 εβδομάδες, η μέση κατώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 3,8 mcg/ml.

Η φαρμακοκινητική του guselkumab ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Μετά το συνιστώμενο ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 200 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 ήταν 68,27 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 70,5 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn.

Μετά το συνιστώμενο υποδόριο δοσολογικό σχήμα επαγωγής με guselkumab 400 mg τις Εβδομάδες 0, 4 και 8, η μέση ανώτατη συγκέντρωση του guselkumab στον ορό την Εβδομάδα 8 εκτιμήθηκε ότι είναι 28,8 mcg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και 27,7 mcg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn. Η συνολική συστηματική έκθεση (AUC) μετά το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα επαγωγής ήταν παρόμοια μετά από υποδόρια και ενδοφλέβια επαγωγή.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,4 mcg/ml and 10,7 mcg/ml, αντίστοιχα.

Μετά την υποδόρια χορήγηση δόσεων συντήρησης με guselkumab 100 mg κάθε 8 εβδομάδες ή guselkumab 200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε ασθενείς με νόσο του Crohn, οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις του guselkumab σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 1,2 mcg/ml και 10,1 mcg/ml, αντίστοιχα.

Κατανομή

Ο μέσος όγκος κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμαινόταν από περίπου 7 έως 10 l σε όλες τις μελέτες.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής οδός μέσω της οποίας μεταβολίζεται το guselkumab δεν έχει προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι το guselkumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG, αναμένεται η διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών κατά τρόπο παρόμοιο με αυτόν της ενδογενούς IgG.

Αποβολή

Η μέση συστηματική κάθαρση (CL) έπειτα από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε υγιή άτομα κυμάνθηκε από 0,288 έως 0,479 l/ημέρα σε όλες τις μελέτες. Η μέση ημίσεια ζωή ($T_{1/2}$) του guselkumab ήταν περίπου 17 ημέρες σε υγιή άτομα και περίπου 15 έως 18 ημέρες σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας σε όλες τις μελέτες και περίπου 17 ημέρες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, AZA, 6-MP, από στόματος χορηγούμενων κορτικοστεροειδών και csDMARD, όπως MTX, δεν επηρέασε την κάθαρση του guselkumab.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η συστηματική έκθεση του guselkumab (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά τρόπο σχεδόν ανάλογο της δόσης έπειτα από εφάπαξ υποδόρια ένεση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 10 mg έως 300 mg σε υγιή άτομα ή σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Οι συγκεντρώσεις του guselkumab στον ορό είχαν περίπου αναλογική σχέση με τη δόση μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα ή νόσο του Crohn.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική του guselkumab σε παιδιατρικούς ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς. Από τους 1.384 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, 70 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι, συμπεριλαμβανομένων 4 ασθενών ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Από τους 746 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III, 38 ασθενείς συνολικά ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 859 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης II/III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 52 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 9 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Από τους 1.009 ασθενείς με νόσο του Crohn που εκτέθηκαν σε guselkumab σε κλινικές μελέτες Φάσης III και συμπεριλήφθηκαν στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, συνολικά 39 ασθενείς ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 5 ασθενείς ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω.

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn δεν έδειξαν εμφανή μεταβολή στην εκτίμηση CL/F σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας < 65 ετών, γεγονός που δείχνει ότι δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς.

Ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχει πραγματοποιηθεί ειδική μελέτη για τον προσδιορισμό της επίδρασης της νεφρικής ή της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του guselkumab. Η νεφρική απέκκριση του αμετάβλητου guselkumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος IgG, αναμένεται να είναι χαμηλή και ήσσονος σημασίας. Ομοίως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την κάθαρση του guselkumab, δεδομένου ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα IgG αποβάλλονται κυρίως μέσω ενδοκυττάριου καταβολισμού. Με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η κάθαρση της κρεατινίνης ή η ηπατική λειτουργία δεν είχαν σημαντική επίδραση στην κάθαρση του guselkumab.

Σωματικό βάρος

Η κάθαρση και ο όγκος κατανομής του guselkumab αυξάνονται με την αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, δεδομένα που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι δεν αιτιολογείται προσαρμογή της δόσης με βάση το σωματικό βάρος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και στην προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, το guselkumab ήταν καλά ανεκτό μέσω της ενδοφλέβιας και της υποδόριας οδού χορήγησης. Μία εβδομαδιαία υποδόρια δόση των 50 mg/kg σε πιθήκους οδήγησε σε τιμές έκθεσης (AUC) που ήταν τουλάχιστον 23 φορές υψηλότερες από τις μέγιστες τιμές κλινικής έκθεσης μετά από δόση των 200 mg χορηγούμενη ενδοφλεβίως. Επιπλέον, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ανοσοτοξικές επιδράσεις ή φαρμακολογικές επιδράσεις στην καρδιαγγειακή ασφάλεια κατά τη διάρκεια της διεξαγωγής των μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή σε μια στοχευμένη φαρμακολογική μελέτη της καρδιαγγειακής ασφάλειας σε πιθήκους cynomolgus.

Δεν παρατηρήθηκαν προνεοπλασματικές μεταβολές στις ιστοπαθολογικές αξιολογήσεις ζώων που έλαβαν θεραπεία για έως 24 εβδομάδες, ή μετά την 12 εβδομάδων περίοδο αποκατάστασης κατά τη διάρκεια της οποίας η δραστική ουσία ήταν ανιχνεύσιμη στον ορό.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες μεταλλαξιογένεσης ή καρκινογένεσης με το guselkumab.

Το guselkumab δεν ανιχνεύτηκε στο γάλα των πιθήκων cynomolgus σε μετρήσεις την ημέρα 28 μετά τη γέννηση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA
Ιστιδίνη
Ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική
Μεθειονίνη
Πολυσορβικό 80 (E433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να

αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6. Το Tremfya θα πρέπει να αραιώνεται μόνο με διάλυμα 0,9% χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Το Tremfya δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση

Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου έως 25°C για έως 10 ώρες. Ο χρόνος φύλαξης σε θερμοκρασία δωματίου ξεκινά μετά την προετοιμασία του αραιωμένου διαλύματος. Η έγχυση θα πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 10 ωρών μετά την αραίωση στον ασκό έγχυσης.

Μην καταψύχετε.

Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα του διαλύματος προς έγχυση.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση σε διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I κλεισμένο με ελαστικό πώμα από βρωμοβουτύλιο, σφράγισμα από αλουμίνιο και κάλυμμα για εύκολο άνοιγμα από πολυπροπυλένιο.

Το Tremfya διατίθεται σε συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Tremfya διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να αραιώνεται, να προετοιμάζεται και να εγχέεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Πριν από τη χορήγηση, εξετάστε οπτικά το Tremfya για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το Tremfya είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα που ενδέχεται να περιέχει μικρά, ημιδιαφανή σωματίδια. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν το υγρό περιέχει μεγάλα σωματίδια, είναι αποχρωματισμένο ή θολό.

Οδηγίες Αραίωσης και Χορήγησης

Προσθέστε το Tremfya σε ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, ως εξής:

1. Από τον ασκό έγχυσης των 250 ml, αφαιρέστε και στη συνέχεια απορρίψτε όγκο 20 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, που είναι ίσος με τον όγκο του Tremfya που θα προστεθεί.
2. Από το φιαλίδιο αφαιρέστε 20 ml Tremfya και προσθέστε το στον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, για τελική συγκέντρωση 0,8 mg/ml. Αναμίξτε απαλά το αραιωμένο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το τυχόν υπολειπόμενο διάλυμα.

3. Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το αραιωμένο διάλυμα για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Εγχύστε το αραιωμένο διάλυμα για μια περίοδο τουλάχιστον μίας ώρας.
4. Χρησιμοποιείτε μόνο σετ έγχυσης με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα).
5. Μην εγχέετε το Tremfya ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
6. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 10 Νοεμβρίου 2017
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιουλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
ΗΠΑ

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Ιρλανδία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται

στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 45 mg/0,45 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab
Για παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 45 mg guselkumab σε 0,45 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (VarioJect)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/012

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΓΙΑ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ
ΧΡΗΣΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremfya 45 mg/0,45 ml ενέσιμο
guselkumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

0,45 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/004 (2 συσκευασίες, κάθε μία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: σακχαρόζη, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα
Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο
guselkumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε

Διαβάστε πλήρως τις Οδηγίες Χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/003 (2 συσκευασίες, κάθε μία περιέχει 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε

Διαβάστε πλήρως τις Οδηγίες Χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο
guselkumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/010

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/011 (2 συσκευασίες, κάθε μία περιέχει 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/011

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremfya 100 mg ενέσιμο
guselkumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

Πολυσυσκευασία: 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες σύριγγες

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/007 (2 συσκευασίες, κάθε μία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα
Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο
guselkumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
PushPen
1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/008

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΣΥΜΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΜΕΝΟΥ BLUE BOX)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

PushPen

Πολυσυσκευασία: 2 (2 συσκευασίες της 1) προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/009 (2 συσκευασίες, κάθε μία περιέχει 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

PushPen

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Μέρος μιας πολυσυσκευασίας, δεν μπορεί να πωληθεί χωριστά

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην ανακινείτε.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/009

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tremfya 200 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΣΚΕΥΗΣ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremfya 200 mg ενέσιμο
guselkumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

2 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
guselkumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg guselkumab σε 20 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Διυδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, μεθειονίνη, πολυσορβικό 80, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
200 mg/20 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από αραίωση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Μην ανακινείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1234/005

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ - ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Tremfya 200 mg στείρο πυκνό διάλυμα
guselkumab

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από αραίωση.
Μην ανακινείτε.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

200 mg/20 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tremfya 45 mg/0,45 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας guselkumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας. Αυτό το φύλλο οδηγιών έχει γραφτεί για το πρόσωπο που λαμβάνει το φάρμακο. Εάν είστε ο γονέας ή ο φροντιστής που θα χορηγήσει το Tremfya σε ένα παιδί, διαβάστε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του

Το Tremfya περιέχει τη δραστική ουσία guselkumab, η οποία είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-23, η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα άτομα με ψωρίαση.

Ψωρίαση κατά πλάκας σε παιδιά

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή «ψωρίαση κατά πλάκας», μια φλεγμονώδη πάθηση που προσβάλλει το δέρμα.

Το Tremfya μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση του δέρματος και να μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα, όπως η εμφάνιση λεπιών και η ερυθρότητα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Μην χρησιμοποιήσετε το Tremfya

- σε περίπτωση αλλεργίας στο guselkumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.
- εάν έχετε μια ενεργή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργούς φυματίωσης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία για μια λοίμωξη,
- εάν έχετε μια λοίμωξη που δεν υποχωρεί ή εξακολουθεί να επανεμφανίζεται,
- εάν έχετε φυματίωση ή ήρθατε σε στενή επαφή με κάποιο άτομο που έχει φυματίωση,

- εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη ή έχετε συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παρακάτω «Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις»),
- εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί ή εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tremfya. Πριν από την έναρξη του Tremfya, τα παιδιά πρέπει να έχουν ολοκληρώσει τον εμβολιασμό με τα αντίστοιχα για την ηλικία τους εμβόλια.

Αν δεν είστε σίγουροι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Tremfya μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των καταστάσεων ενόσω λαμβάνετε το Tremfya.

Τα σημεία ή συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, πόνο στους μύες, βήχα, δύσπνοια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως, αίμα στα φλέγματα (βλέννα), απώλεια σωματικού βάρους, διάρροια ή πόνο του στομάχου, ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας που διαφέρουν από την ψωρίασή σας.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί με το Tremfya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, τάση για λιποθυμία ή ζάλη, ή κνίδωση (βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία που υποδηλώνουν πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή λοίμωξη.

Παιδιά

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tremfya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβλήθηκαν πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να εμβολιαστείτε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tremfya.

Κύηση και θηλασμός

- Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε το Tremfya και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Tremfya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Θα αποφασίσετε από κοινού με τον γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremfya δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,3 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tremfya χορηγείται και για πόσο καιρό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tremfya.

Ψωρίαση κατά πλάκας σε παιδιά ηλικίας από 6 ετών

Παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg:

- Η συνιστώμενη δόση του Tremfya για παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg εξαρτάται από το σωματικό τους βάρος. Ο γιατρός σας θα σας πει τη σωστή δόση που πρέπει να χρησιμοποιήσετε.
- Μια προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας που περιέχει 45 mg/0,45 ml Tremfya χρησιμοποιείται για τη χορήγηση της δόσης σας με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.

Παιδιά με σωματικό βάρος 40 kg και άνω:

- Για παιδιά με σωματικό βάρος 40 kg και άνω διατίθεται προγεμισμένη σύριγγα των 100 mg.

Στην αρχή, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα χορηγήσει την ένεση του Tremfya. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι ο φροντιστής σας μπορεί να είναι σε θέση να χορηγήσει το Tremfya αφού εκπαιδευτεί κατάλληλα από τον γιατρό σας σχετικά με τον τρόπο ένεσης του Tremfya. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την ένεσή σας.

Για αναλυτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya, πριν από τη χρήση διαβάστε προσεκτικά το φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιλαμβάνεται στο κουτί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε την ένεση μιας δόσης Tremfya, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya χωρίς προηγουμένως να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα) – τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα
- έντονο κνησμό στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα
- τάση για λιποθυμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ζάλη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- δερματικό εξάνθημα
- ερυθρότητα, ερεθισμός ή άλγος στη θέση της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, για παράδειγμα ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών (π.χ. πόδι του αθλητή)
- στομαχική γρίπη (γαστρεντερίτιδα)
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C–8°C). Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια. Πριν από τη χρήση, βγάλτε τη συσκευασία από το ψυγείο και αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέσα στη συσκευασία ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremfya

- Η δραστική ουσία είναι το guselkumab. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 45 mg guselkumab σε 0,45 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Tremfya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremfya είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

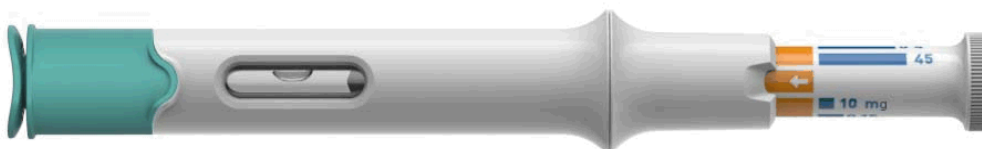
Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες χρήσης
Tremfya 45 mg/0,45 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
Για παιδιατρικούς ασθενείς με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg

ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ

Αυτές οι Οδηγίες Χρήσης περιέχουν πληροφορίες για το πώς γίνεται η ένεση του Tremfya.



Γνωρίστε τη δόση σας.

Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε πριν κάνετε την ένεση του Tremfya

Το Tremfya διατίθεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μίας χρήσης, που σας επιτρέπει να καθορίσετε χειροκίνητα μια συγκεκριμένη δόση που έχει συνταγογραφηθεί.

Εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με τη σωστή δόση, επικοινωνήστε με τον συνταγογράφο γιατρό πριν από την ένεση.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι ένας φροντιστής μπορεί να σας κάνει τις ενέσεις Tremfya στο σπίτι, **ο φροντιστής θα πρέπει να εκπαιδευτεί σχετικά με τον σωστό τρόπο προετοιμασίας και χορήγησης της ένεσης του Tremfya πριν χρησιμοποιήσει την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.** Εάν ο φροντιστής σας δεν έχει εκπαιδευτεί, ή εάν έχει απορίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

Παρακαλούμε διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tremfya, καθώς και κάθε φορά που προμηθεύεστε μια νέα ποσότητα του φαρμάκου.

Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες.

Αυτός ο οδηγός δεν αντικαθιστά τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική σας πάθηση ή τη θεραπεία σας.

Επίσης, διαβάστε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης πριν ξεκινήσετε την ένεση και συζητήστε οποιεσδήποτε απορίες έχετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μία φορά. Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μετά από μία δόση, ακόμα και αν έχει απομείνει φάρμακο μέσα σε αυτήν.

Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.



Πληροφορίες φύλαξης

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Μην καταψύχετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Μην ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και από ζημιές.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tremfya και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν φθάνουν τα παιδιά.



Χρειάζεστε βοήθεια;

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε τυχόν απορίες που μπορεί να έχετε. Για πρόσθετη βοήθεια, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τα στοιχεία επικοινωνίας του τοπικού αντιπροσώπου.

Μέρη προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας

Γαλαζοπράσινο
πώμα

Μην
αφαιρείτε το
πώμα μέχρι
το Βήμα 3

Πορτοκαλί
προστατευτικό
βελόνας

Λεπτή
κρυμμένη
βελόνα

Παράθυρο
παρατή-
ρησης

Εγκοπή
επιλογής
δόσης

Πορτοκαλί
ζώνη
ελέγχου
ροής

Γραμμές
δοσολογίας

Αριθμοί
δόσεων

Έμβολο

Θα χρειαστείτε τα ακόλουθα
υλικά:

- 1 Προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας

Δεν παρέχονται στο κουτί της
προγεμισμένης συσκευής τύπου
πέννας:

- Βαμβάκι με οινόπνευμα
- Κομμάτι βαμβάκι ή επίθεμα γάζας
- Αυτοκόλλητος επίδεσμος
- Περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων

1. Προετοιμαστείτε



Αφήστε το Tremfya να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου και επιθεωρήστε το κουτί

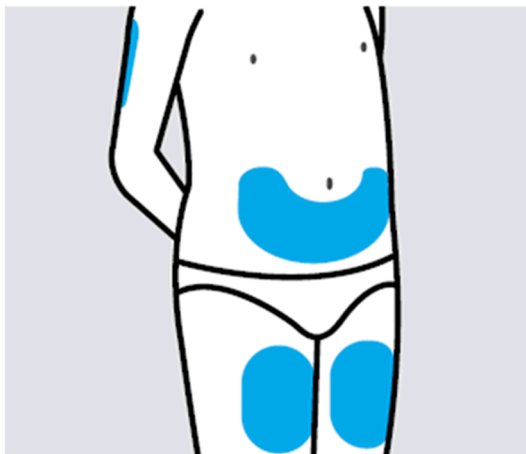
Βγάλτε το κουτί από το ψυγείο και τοποθετήστε το κουτί σε μια επίπεδη επιφάνεια σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου **30 λεπτά** πριν από τη χρήση.

Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με οποιονδήποτε άλλο τρόπο.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης («ΛΗΞΗ») στο κουτί.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει ή εάν η ταινία ασφαλείας στο κουτί είναι παραβιασμένη. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

2. Ετοιμαστείτε για την ένεση του Tremfya



Επιλέξτε τη θέση της ένεσης

Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεση:

- Πρόσθιο μέρος των μηρών
- Κάτω μέρος της κοιλιάς (κάτω κοιλιακή χώρα), αποφεύγοντας την περιοχή που βρίσκεται 5 εκατοστά γύρω από τον αφαλό
- Οπίσθιο μέρος των βραχιόνων

Μη χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό, σκληρό, παχυσμένο, έχει ουλές ή έχει προσβληθεί από ψωρίαση.



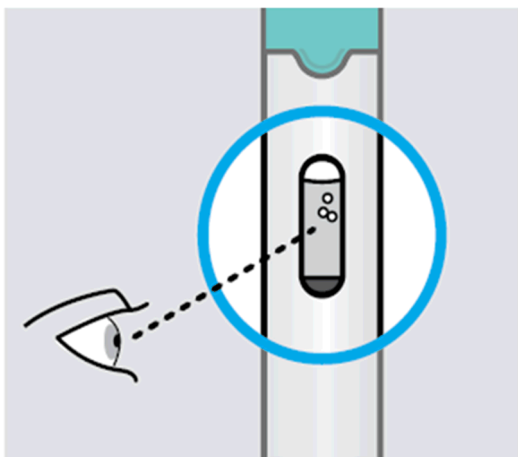
Πλύνετε τα χέρια σας και

Καθαρίστε τη θέση της ένεσης

Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και ζεστό νερό.

Σκουπίστε τη θέση της ένεσης που επιλέχθηκε με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε τη να στεγνώσει.

Μην αγγίζετε ή φυσάτε τη θέση της ένεσης αφότου την καθαρίσετε.

**Επιθεωρήστε το υγρό στο παράθυρο παρατήρησης**

Αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το κουτί.

Ελέγξτε το υγρό στο παράθυρο παρατήρησης. Θα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικροσκοπικά λευκά ή διαφανή σωματίδια.

Ενδέχεται επίσης να δείτε φυσαλίδες αέρα.

Αυτό είναι φυσιολογικό.

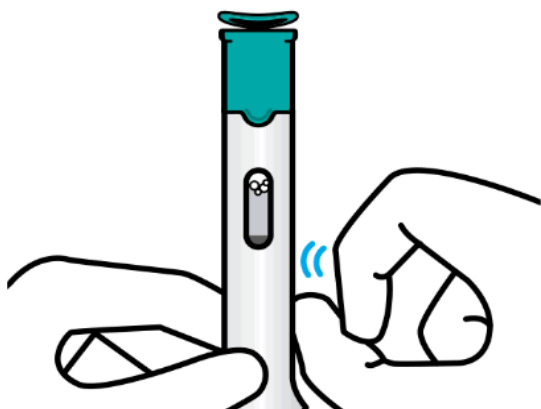
Μη χορηγήσετε την ένεση εάν το υγρό είναι:

- θολό ή
- αποχρωματισμένο ή
- περιέχει μεγάλα σωματίδια

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

3. Αφαιρέστε τις φυσαλίδες αέρα

Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στραμμένη προς τα πάνω, κατά τη διάρκεια αυτού του βήματος

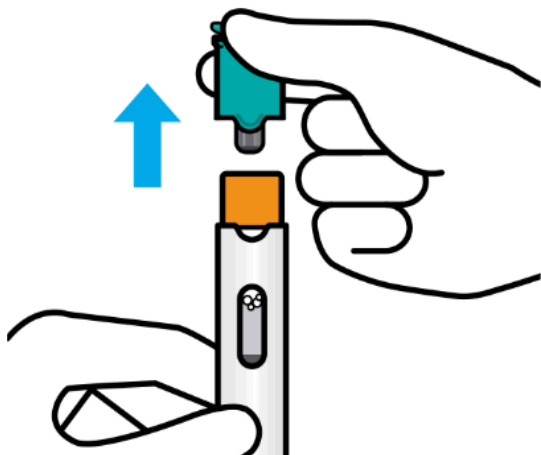


Κτυπήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας ώστε οι φυσαλίδες αέρα να μετακινηθούν στο πάνω μέρος, ακόμα και αν δεν βλέπετε φυσαλίδες αέρα

Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με το γαλαζοπράσινο πώμα στραμμένο προς τα πάνω.

Κτυπήστε απαλά κοντά στο παράθυρο παρατήρησης. Αυτό θα κάνει τις τυχόν φυσαλίδες αέρα να ανέβουν στο πάνω μέρος.

Μην αφήσετε κάτω την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέχρι να αφαιρεθούν οι φυσαλίδες αέρα.



Αφαιρέστε το πώμα

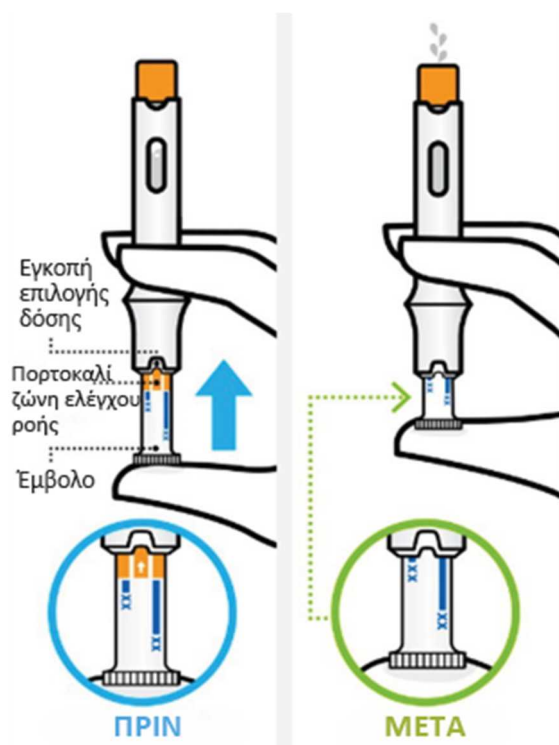
Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με το γαλαζοπράσινο πώμα στραμμένο προς τα πάνω, στη συνέχεια **τραβήξτε** το πώμα για να το αφαιρέσετε.

Κρατήστε τα χέρια σας μακριά από το πορτοκαλί προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας αφότου αφαιρεθεί το πώμα.

Αν πιέσετε το προστατευτικό βελόνας νωρίτερα απ' ό,τι πρέπει, αυτό μπορεί να κλειδώσει την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και δεν θα μπορέσετε να χορηγήσετε τη δόση.

Μην τοποθετήσετε ξανά το πώμα καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν πέσει κάτω αφότου αφαιρεθεί το πώμα. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.



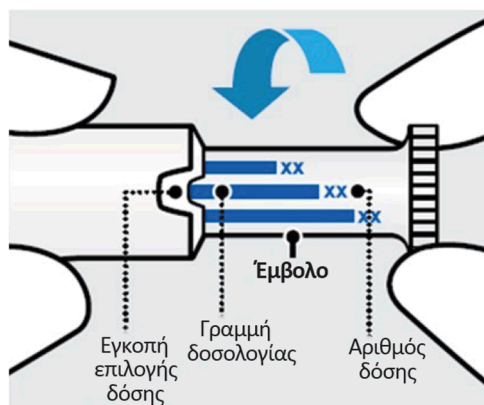
Πιέστε το έμβολο μέχρι να σταματήσει, για να αφαιρέσετε τις φυσαλίδες αέρα

Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με το πορτοκαλί προστατευτικό βελόνας στραμμένο προς τα πάνω.

Βεβαιωθείτε ότι οι φυσαλίδες αέρα έχουν αφαιρεθεί, ελέγχοντας ότι η πορτοκαλί ζώνη ελέγχου ροής δεν είναι πλέον ορατή στην εγκοπή επιλογής δόσης.

Μπορεί να εκτιναχθεί υγρό. Αυτό είναι φυσιολογικό.

4. Καθορίστε τη δόση



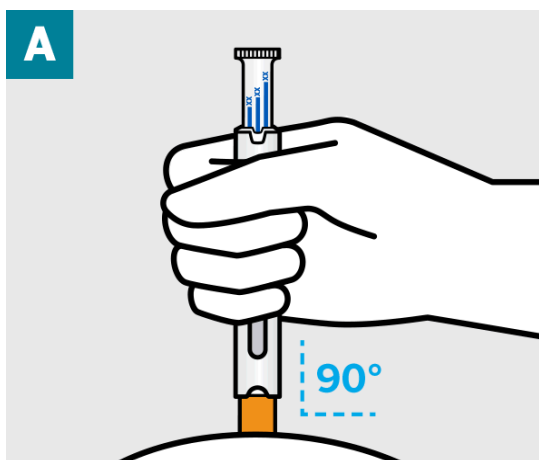
Γυρίστε το έμβολο για να καθορίσετε τη δόση

Γυρίστε το έμβολο ώσπου η γραμμή δοσολογίας και ο αριθμός δόσης που αντιστοιχεί στη συνταγογραφημένη δόση (βλ. πίνακα παρακάτω) να βρίσκεται στην εγκοπή επιλογής δόσης, όπως φαίνεται στην εικόνα παραπάνω.

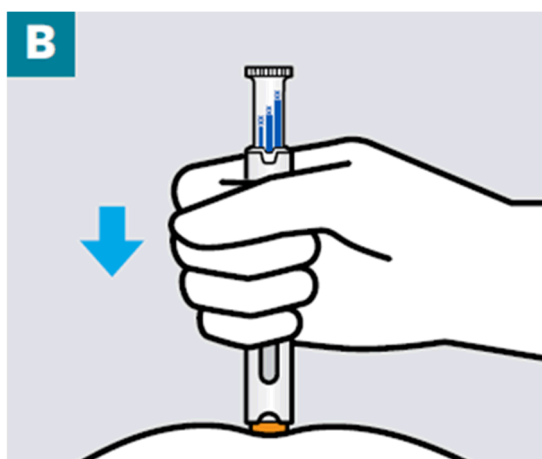
Συνταγογραφούμενη δόση	Γυρίστε το έμβολο στη θέση:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

5. Χορηγήστε την ένεση του Tremfya

Πριν χορηγήσετε την ένεση, διαβάστε όλα τα επιμέρους βήματα από το A έως το D



Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απευθείας πάνω στη θέση της ένεσης
Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απευθείας επάνω στη θέση της ένεσης με το πορτοκαλί προστατευτικό της βελόνας πάνω στο δέρμα και το παράθυρο παρατήρησης να βλέπει προς εσάς.
Συνεχίστε να κρατάτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας πάνω στο δέρμα.

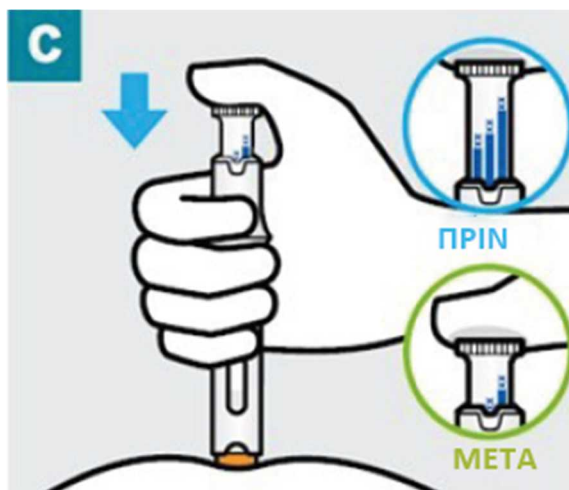


Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας προς τα κάτω για να εισαγάγετε τη βελόνα στο δέρμα και κρατήστε τη σταθερά στη θέση της

Μην πιέσετε το έμβολο ακόμα.

Μην ανασηκώσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας από το δέρμα.

Πιέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο δέρμα μέχρι το πορτοκαλί προστατευτικό της βελόνας να σταματήσει για να εισαχθεί η βελόνα στο δέρμα. Θα συνεχίσει να φαίνεται λίγο πορτοκαλί χρώμα.



Πιέστε το έμβολο αργά προς τα κάτω μέχρι να σταματήσει η χορήγηση της ένεσης του Tremfya

Μην ανασηκώσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα κατά τη διάρκεια της ένεσης.
 Διαφορετικά, το πορτοκαλί προστατευτικό βελόνας θα κλειδώσει και δεν θα μπορέσετε να χορηγήσετε την πλήρη δόση.

Θα αισθανθείτε κάποια αντίσταση καθώς πιέζετε το έμβολο. Αυτό είναι φυσιολογικό.
 Εάν έχει ρυθμιστεί μικρή δόση, το έμβολο θα μετακινηθεί για μικρή μόνο απόσταση.



Κρατήστε και επιβεβαιώστε ότι η ένεση έχει ολοκληρωθεί

Κρατήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στη θέση της και συνεχίστε να πιέζετε πάνω στο δέρμα για **5 δευτερόλεπτα**.

Επιβεβαιώστε ότι η ένεση έχει ολοκληρωθεί ελέγχοντας ότι:

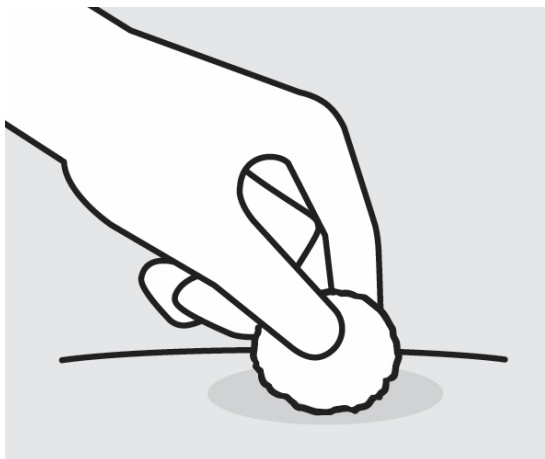
- **δεν μπορείτε να πιέσετε άλλο το έμβολο προς τα κάτω**
- **η επιλεγμένη μπλε γραμμή δοσολογίας δεν είναι πλέον ορατή**
- **μόνο ο επιλεγμένος αριθμός δόσης είναι ορατός στην εγκοπή επιλογής δόσης**

Μετά την επιβεβαίωση, σηκώστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το δέρμα.

Το πορτοκαλί προστατευτικό βελόνας θα επιμηκυνθεί και θα κλειδώσει.

Είναι φυσιολογικό να δείτε στο παράθυρο παρατήρησης ότι έχει μείνει λίγο υγρό.

6. Μετά την ένεση



Ελέγξτε τη θέση της ένεσης

Ενδέχεται να παρατηρήσετε μια μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Με ένα βαμβάκι ή επίθεμα γάζας πιέστε απαλά πάνω από τη θέση της ένεσης έως ότου σταματήσει η αιμορραγία.

Μην τρίβετε τη θέση της ένεσης.

Εάν απαιτείται, καλύψτε τη θέση της ένεσης με έναν επίδεσμο.



Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Αμέσως μετά τη χρήση απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στα οικιακά απορρίμματα.

Όταν ο περιέκτης γεμίσει, απορρίψτε τον σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.

Μην ανακυκλώνετε τον περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tremfya 100 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα guselkumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του

Το Tremfya περιέχει τη δραστική ουσία guselkumab, η οποία είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-23, η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα άτομα με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Ενήλικες

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή «ψωρίαση κατά πλάκας», μια φλεγμονώδη πάθηση που προσβάλλει το δέρμα και τα νύχια.

Το Tremfya μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση του δέρματος και την εμφάνιση των νυχιών και να μειώσει τα συμπτώματα, όπως η εμφάνιση λεπιών, η αποφολίδωση, η απολέπιση, ο κνησμός, ο πόνος και το αίσθημα καύσου.

Παιδιά

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών ηλικίας 6 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή «ψωρίαση κατά πλάκας», μια φλεγμονώδη πάθηση που προσβάλλει το δέρμα.

Το Tremfya μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση του δέρματος και να μειώσει τα σημεία και συμπτώματα, όπως η εμφάνιση λεπιών και η ερυθρότητα.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας πάθησης που ονομάζεται «ψωριασική αρθρίτιδα», μία φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων, η οποία συχνά συνοδεύεται από ψωρίαση κατά πλάκας. Εάν έχετε ψωριασική αρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα πρώτα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα ή σε περίπτωση δυσανεξίας, θα σας χορηγηθεί το Tremfya για τη

μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ασθένειάς σας. Το Tremfya μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Η χρήση του Tremfya στην ψωριασική αρθρίτιδα θα σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου, επιβραδύνοντας τη βλάβη στους χόνδρους και τα οστά των αρθρώσεων και βελτιώνοντας την ικανότητά σας να εκτελείτε συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κοπράνων με αίμα, της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στη νόσο του Crohn μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Μην χρησιμοποιήσετε το Tremfya

- σε περίπτωση αλλεργίας στο guselkumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.
- εάν έχετε μια ενεργή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργούς φυματίωσης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία για μια λοίμωξη,
- εάν έχετε μια λοίμωξη που δεν υποχωρεί ή εξακολουθεί να επανεμφανίζεται,
- εάν έχετε φυματίωση ή ήρθατε σε στενή επαφή με κάποιο άτομο που έχει φυματίωση,
- εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη ή έχετε συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παρακάτω «Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις»),
- εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί ή εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tremfya. Πριν από την έναρξη του Tremfya, τα παιδιά πρέπει να έχουν ολοκληρώσει τον εμβολιασμό με τα αντίστοιχα για την ηλικία τους εμβόλια.

Αν δεν είστε σίγουροι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Πριν ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενόσω το χρησιμοποιείτε ενδέχεται να χρειαστεί να υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος, για να ελεγχθεί εάν έχετε υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ενδέχεται να εμφανιστούν πιο συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς

που λαμβάνουν Tremfya κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya», στην παράγραφο 3).

Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Tremfya μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των καταστάσεων ενόσω λαμβάνετε το Tremfya.

Τα σημεία ή συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, πόνο στους μύες, βήχα, δύσπνοια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως, αίμα στα φλέγματα (βλέννα), απώλεια σωματικού βάρους, διάρροια ή πόνο του στομάχου, ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας που διαφέρουν από την ψωρίασή σας.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί με το Tremfya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, τάση για λιποθυμία ή ζάλη, ή κνίδωση (βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία που υποδηλώνουν πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή λοίμωξη.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, με ψωρίαση κατά πλάκας ή σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών με ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτές τις ηλικιακές ομάδες.

Άλλα φάρμακα και Tremfya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβλήθηκαν πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να εμβολιαστείτε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tremfya.

Κύηση και θηλασμός

- Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε το Tremfya και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Tremfya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Θα αποφασίσετε από κοινού με τον γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremfya δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tremfya χορηγείται και για πόσο καιρό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tremfya.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Ενήλικες:

- Η δόση είναι 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.

Παιδιά:

- Για παιδιά με σωματικό βάρος 40 kg και άνω, η δόση είναι 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Για παιδιά με σωματικό βάρος μικρότερο από 40 kg, υπάρχει διαθέσιμη προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας των 45 mg/0,45 ml.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η δόση είναι 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης σύριγγας) χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες. Σε ορισμένους ασθενείς, μετά την πρώτη δόση, το Tremfya μπορεί να χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο συχνά μπορεί να λάβετε το Tremfya.

Ελκώδης κολίτιδα

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Νόσος του Crohn

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Μπορεί να αποφασίσετε μαζί με τον γιατρό σας να χορηγείτε το Tremfya μόνοι σας. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε κατάλληλα στον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Tremfya. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αυτοχορήγηση της ένεσης. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε την ένεση στον εαυτό σας έως ότου εκπαιδευτείτε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν θα πρέπει να αυτοχορηγήσουν το Tremfya. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι ο φροντιστής σας μπορεί να είναι σε θέση να χορηγήσει το Tremfya αφού εκπαιδευτεί κατάλληλα σχετικά με τον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Tremfya.

Για αναλυτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya, πριν από τη χρήση διαβάστε προσεκτικά το φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιλαμβάνεται στο κουτί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε την ένεση μιας δόσης Tremfya, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya χωρίς προηγουμένως να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα) – τα σημεία ή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα
- έντονο κνησμό στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα
- τάση για λιποθυμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ζάλη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- δερματικό εξάνθημα
- ερυθρότητα, ερεθισμός ή άλγος στη θέση της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, για παράδειγμα ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών (π.χ., πόδι του αθλητή)
- στομαχική γρίπη (γαστρεντερίτιδα)
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της σύριγγας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια. Πριν από τη χρήση, βγάλτε τη συσκευασία από το ψυγείο και αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα μέσα στη συσκευασία ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremfya

- Η δραστική ουσία είναι το guselkumab. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Tremfya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremfya είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη σύριγγα και σε πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 2 κουτιά, το καθένα από τα οποία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Οδηγίες χρήσης
Tremfya
100 mg προγεμισμένη σύριγγα**



ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ

Σημαντικές πληροφορίες

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι εσείς ή ένας φροντιστής μπορείτε να κάνετε τις ενέσεις Tremfya στο σπίτι σας, θα πρέπει να εκπαιδευτείτε σχετικά με τον σωστό τρόπο προετοιμασίας και ένεσης του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη σύριγγα πριν επιχειρήσετε να κάνετε την ένεση. Μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε την ένεση στον εαυτό σας έως ότου σας υποδειχθεί ο σωστός τρόπος χορήγησης των ενέσεων από τον γιατρό σας.

Για παιδιατρικούς ασθενείς, το Tremfya θα πρέπει να χορηγείται από γιατρό ή νοσοκόμο ή φροντιστή που του έχει υποδειχθεί ο σωστός τρόπος χορήγησης των ενέσεων από τον γιατρό σας.

Παρακαλούμε διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Tremfya, καθώς και κάθε φορά που προμηθεύσετε μια νέα ποσότητα του φαρμάκου. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Αυτός ο οδηγός δεν αντικαθιστά τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική σας πάθηση ή τη θεραπεία σας. Επίσης, διαβάστε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης πριν ξεκινήσετε την ένεσή σας και συζητήστε οποιεσδήποτε απορίες έχετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Η προγεμισμένη σύριγγα του Tremfya προορίζεται για ένεση κάτω από το δέρμα, όχι σε μυ ή σε φλέβα. Μετά την ένεση, η βελόνα θα αποσυρθεί μέσα στο σώμα της συσκευής και θα ασφαλίσει στη θέση της.



Πληροφορίες φύλαξης

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2° έως 8°C. **Μην καταψύχετε.**

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και τη φυσική φθορά.

Φυλάσσετε το Tremfya και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν φθάνουν τα παιδιά.

Μην ανακινείτε ποτέ την προγεμισμένη σύριγγα.

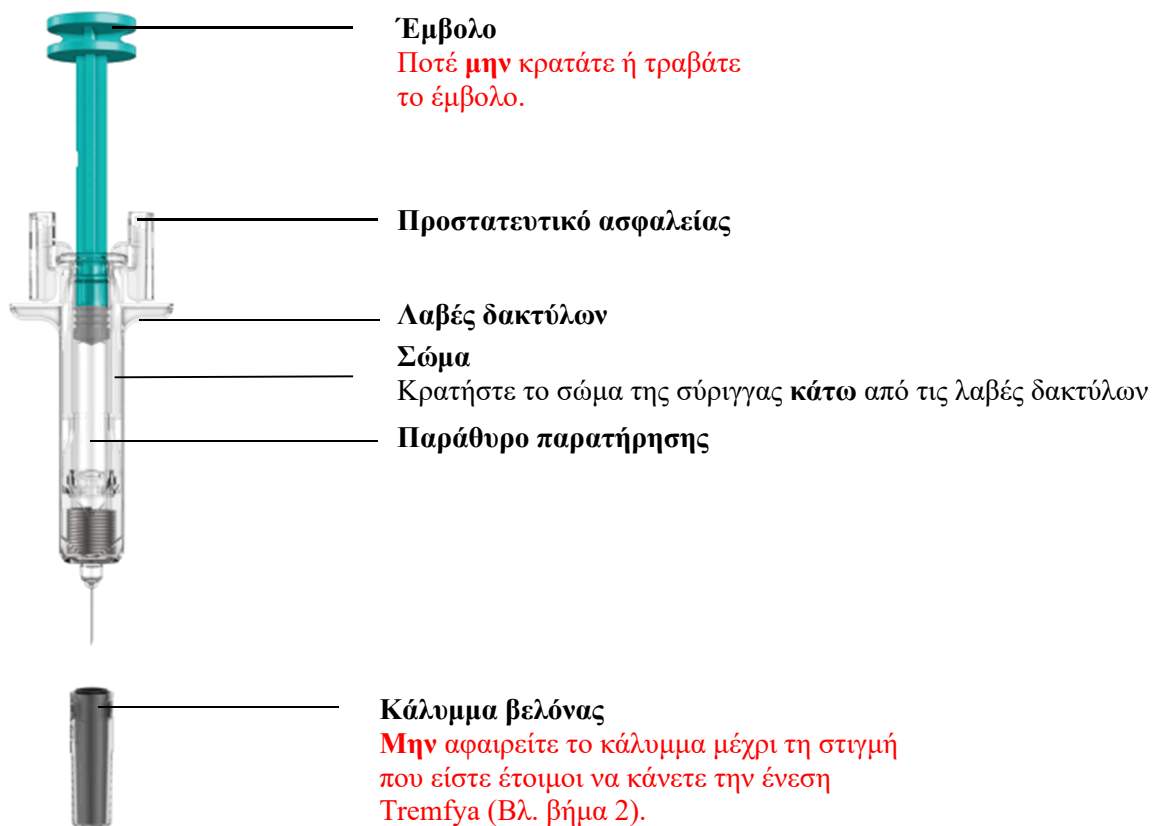


Χρειάζεστε βοήθεια;

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε τυχόν απορίες που μπορεί να έχετε. Για πρόσθετη βοήθεια ή για να μοιραστείτε τα σχόλιά σας, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τα στοιχεία επικοινωνίας του τοπικού αντιπροσώπου.

Η προγεμισμένη σύριγγα με μια ματιά

Πριν την ένεση



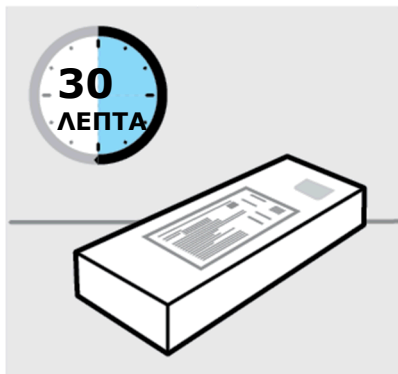
Μετά την ένεση



Θα χρειαστείτε τα ακόλουθα υλικά:

- 1 Βαμβάκι με οινόπνευμα
- 1 Κομμάτι βαμβάκι ή επίθεμα γάζας
- 1 Αυτοκόλλητο επίδεσμο
- 1 Περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (Βλ. βήμα 3)

1. Ετοιμαστείτε για την ένεσή σας



Επιθεώρηση του κουτιού

Βγάλτε το κουτί με την προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο.

Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα μέσα στο κουτί και τοποθετήστε το σε μια επίπεδη επιφάνεια σε θερμοκρασία δωματίου για **τουλάχιστον 30 λεπτά** πριν τη χρήση.

Μην τη θερμαίνετε με οποιοδήποτε άλλο τρόπο.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης («ΛΗΞΗ») στην πίσω πλευρά του κουτιού.

Μην τη χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει.

Μη χορηγήσετε την ένεση εάν το κουτί είναι ανοιγμένο κατά μήκος της διακεκομμένης γραμμής.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε νέα ποσότητα του φαρμάκου.



Επιλέξτε τη θέση της ένεσης

Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεσή σας:

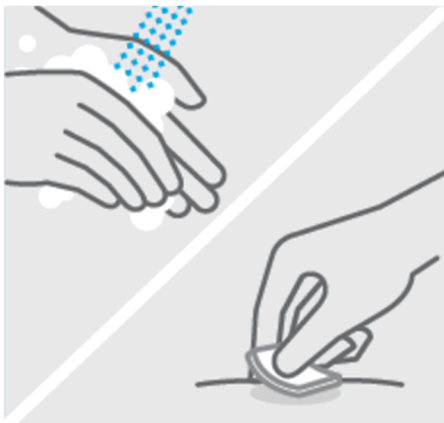
- **Πρόσθιο μέρος των μηρών** (συνιστάται)
- Κάτω κοιλιακή χώρα

Μη χρησιμοποιείτε την περιοχή που βρίσκεται 5 εκατοστά γύρω από τον αφαλό σας.

- Οπίσθιο μέρος των βραχιόνων (εάν η ένεση σας χορηγείται από φροντιστή)

Μη χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό ή σκληρό.

Μη χορηγείτε την ένεση σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.

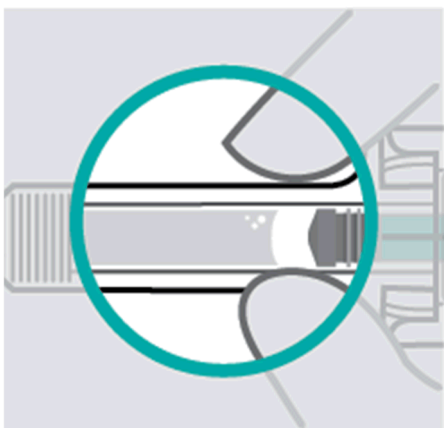


Καθαρίστε τη θέση της ένεσης

Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και ζεστό νερό.

Σκουπίστε τη θέση της ένεσης που επιλέξατε με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε τη να στεγνώσει.

Μην αγγίζετε ή φυσάτε τη θέση της ένεσης αφότου την καθαρίσετε.



Επιθεωρήστε το υγρό

Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από το κουτί.

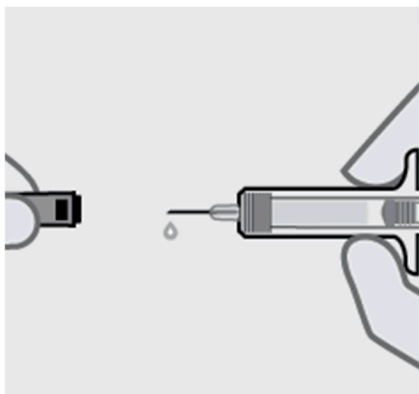
Ελέγξτε το υγρό στο παράθυρο παρατήρησης. Θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικροσκοπικά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Ενδέχεται επίσης να δείτε μία ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα.

Αυτό είναι φυσιολογικό.

Μη χορηγήσετε την ένεση εάν το υγρό είναι θολό, αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε νέα ποσότητα του φαρμάκου.

2. Χορηγήστε το Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη σύριγγα



Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας

Κρατήστε τη σύριγγα από το σώμα και αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας.

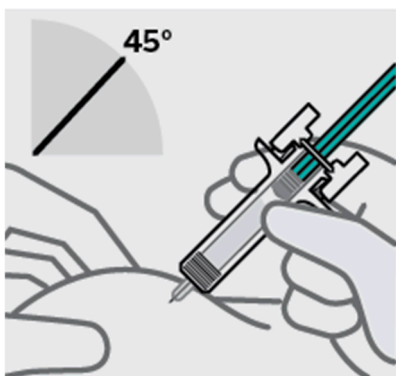
Είναι φυσιολογικό να δείτε μία σταγόνα υγρού.

Χορηγήστε την ένεση εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας.

Μην τοποθετήσετε ξανά το κάλυμμα στη βελόνα, διότι μπορεί να προκληθεί ζημιά στη βελόνα.

Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην την αφήσετε να έρθει σε επαφή με οποιαδήποτε επιφάνεια.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Tremfya εάν πέσει κάτω. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε νέα ποσότητα του φαρμάκου.



Τοποθέτηση των δακτύλων και εισαγωγή της βελόνας

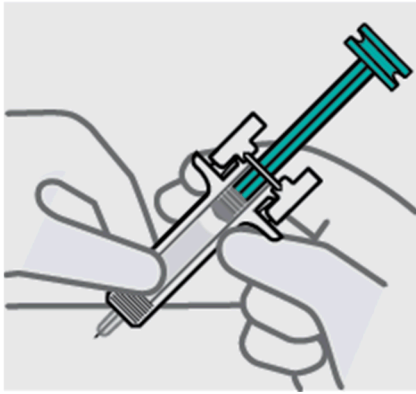
Τοποθετήστε τον αντίχειρα, τον δείκτη και τον μέσο **ακριβώς από κάτω από τις λαβές δακτύλων**, όπως φαίνεται στην εικόνα.

Μην ακουμπάτε το έμβολο ή την περιοχή πάνω από τις λαβές δακτύλων διότι αυτό μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση της συσκευής ασφάλειας της βελόνας.

Χρησιμοποιήστε το άλλο χέρι για να ανασηκώσετε το δέρμα στη θέση της ένεσης. Τοποθετήστε τη σύριγγα σε γωνία περίπου 45 μοιρών με το δέρμα.

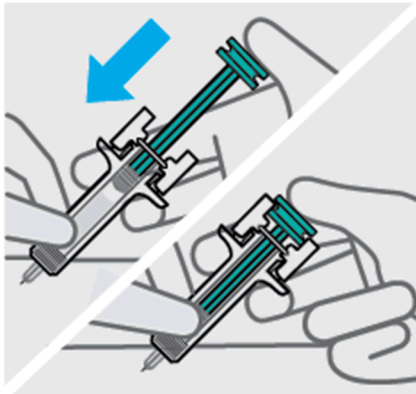
Είναι σημαντικό να ανασηκώσετε αρκετό δέρμα ώστε να **χορηγήσετε την ένεση κάτω από το δέρμα** και όχι στον μυ.

Εισάγετε τη βελόνα με μια γρήγορη κίνηση, σαν να πετάτε ένα βελάκι.



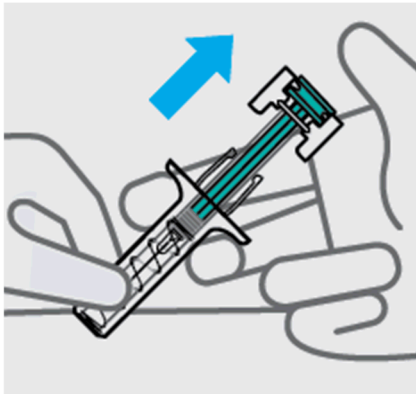
Αφήστε το δέρμα και επανατοποθετήστε το χέρι σας

Χρησιμοποιήστε το ελεύθερο χέρι σας για να πιάστε το σώμα της σύριγγας.



Πιέστε το έμβολο

Τοποθετήστε τον αντίχειρα του άλλου χεριού στο έμβολο και πιέστε το **προς τα κάτω μέχρι να σταματήσει**.



Σταματήστε να πιέζετε το έμβολο

Το προστατευτικό ασφαλείας θα καλύψει τη βελόνα και θα ασφαλίσει στη θέση του, αφαιρώντας τη βελόνα από το δέρμα σας.

3. Μετά την ένεσή σας



Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα

Αμέσως μετά τη χρήση απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) την προγεμισμένη σύριγγα στα οικιακά απορρίμματα.

Όταν ο περιέκτης γεμίσει, απορρίψτε τον σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.



Ελέγξτε τη θέση της ένεσης

Ενδέχεται να παρατηρήσετε μία μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Με ένα βαμβάκι ή επίθεμα γάζας πιέστε το δέρμα σας έως ότου σταματήσει η αιμορραγία.

Μην τρίβετε τη θέση της ένεσης.

Εάν απαιτείται, καλύψτε τη θέση της ένεσης με έναν επίδεσμο.

Η ένεσή σας έχει πλέον ολοκληρωθεί!

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tremfya 100 mg OnePress ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας guselkumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του

Το Tremfya περιέχει τη δραστική ουσία guselkumab, η οποία είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-23, η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα άτομα με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή «ψωρίαση κατά πλάκας», μια φλεγμονώδη πάθηση που προσβάλλει το δέρμα και τα νύχια.

Το Tremfya μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση του δέρματος και την εμφάνιση των νυχιών και να μειώσει τα συμπτώματα, όπως η εμφάνιση λεπιών, η αποφολίδωση, η απολέπιση, ο κνησμός, ο πόνος και το αίσθημα καύσου.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας πάθησης που ονομάζεται «ψωριασική αρθρίτιδα», μία φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων, η οποία συχνά συνοδεύεται από ψωρίαση κατά πλάκας. Εάν έχετε ψωριασική αρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα πρώτα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα ή σε περίπτωση δυσανεξίας, θα σας χορηγηθεί το Tremfya για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ασθένειάς σας. Το Tremfya μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Η χρήση του Tremfya στην ψωριασική αρθρίτιδα θα σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου, επιβραδύνοντας τη βλάβη στους χόνδρους και τα οστά των αρθρώσεων και βελτιώνοντας την ικανότητά σας να εκτελείτε συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κοπράνων με αίμα, της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στη νόσο του Crohn μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Μην χρησιμοποιήσετε το Tremfya

- σε περίπτωση αλλεργίας στο guselkumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.
- εάν έχετε μια ενεργή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργούς φυματίωσης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία για μια λοίμωξη,
- εάν έχετε μια λοίμωξη που δεν υποχωρεί ή εξακολουθεί να επανεμφανίζεται,
- εάν έχετε φυματίωση ή ήρθατε σε στενή επαφή με κάποιο άτομο που έχει φυματίωση,
- εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη ή έχετε συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παρακάτω «Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις»),
- εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί ή εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tremfya.

Αν δεν είστε σίγουροι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Πριν ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενόσω το χρησιμοποιείτε ενδέχεται να χρειαστεί να υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος, για να ελεγχθεί εάν έχετε υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ενδέχεται να εμφανιστούν πιο συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya», στην παράγραφο 3).

Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Tremfya μπορεί δυννητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των καταστάσεων ενόσω λαμβάνετε το Tremfya.

Τα σημεία ή συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, πόνο στους μύες, βήχα, δύσπνοια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως, αίμα στα φλέγματα (βλέννα), απώλεια σωματικού βάρους, διάρροια ή πόνο του στομάχου, ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας που διαφέρουν από την ψωρίασή σας.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί με το Tremfya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, τάση για λιποθυμία ή ζάλη, ή κνίδωση (βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία που υποδηλώνουν πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή λοίμωξη.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tremfya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβλήθηκαν πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να εμβολιαστείτε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tremfya.

Κύηση και θηλασμός

- Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε το Tremfya και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Tremfya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Θα αποφασίσετε από κοινού με τον γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremfya δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tremfya χορηγείται και για πόσο καιρό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tremfya.

Ψωρίαση κατά πλάκας

- Η δόση είναι 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας) χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η δόση είναι 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας) χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες. Σε ορισμένους ασθενείς, μετά την πρώτη δόση, το Tremfya μπορεί να χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο συχνά μπορεί να λάβετε το Tremfya.

Ελκώδης κολίτιδα

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Νόσος του Crohn

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Μπορεί να αποφασίσετε μαζί με τον γιατρό σας να χορηγείτε το Tremfya μόνοι σας. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε κατάλληλα στον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Tremfya. Ενημερώστε

τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αυτοχορήγηση της ένεσης. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε την ένεση στον εαυτό σας έως ότου εκπαιδευτείτε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Για αναλυτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya, πριν από τη χρήση διαβάστε προσεκτικά το φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιλαμβάνεται στο κουτί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε την ένεση μιας δόσης Tremfya, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya χωρίς προηγουμένως να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα) – τα σημεία ή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα
- έντονο κνησμό στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα
- τάση για λιποθυμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ζάλη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- δερματικό εξάνθημα
- ερυθρότητα, ερεθισμός ή άλγος στη θέση της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα

- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, για παράδειγμα ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών (π.χ., πόδι του αθλητή)
- στομαχική γρίπη (γαστρεντερίτιδα)
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια. Πριν από τη χρήση, βγάλτε τη συσκευασία από το ψυγείο και αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέσα στη συσκευασία ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremfya

- Η δραστική ουσία είναι το guselkumab. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Tremfya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremfya είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και σε πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 2 κουτιά, το καθένα από τα οποία περιέχει 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
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

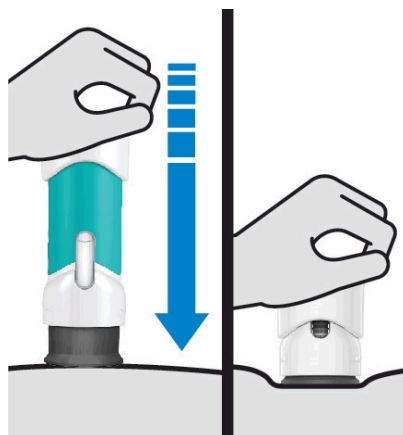
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Οδηγίες χρήσης
Tremfya
100 mg OnePress προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα**



ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ

Σημαντικές πληροφορίες

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι εσείς ή ένας φροντιστής μπορείτε να κάνετε τις ενέσεις Tremfya στο σπίτι σας, θα πρέπει να εκπαιδευτείτε σχετικά με τον σωστό τρόπο προετοιμασίας και ένεσης του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Παρακαλούμε διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα Tremfya, καθώς και κάθε φορά που προμηθεύσετε μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Αυτός ο οδηγός δεν αντικαθιστά τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική σας πάθηση ή τη θεραπεία σας.

Επίσης, διαβάστε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης πριν ξεκινήσετε την ένεσή σας και συζητήστε οποιεσδήποτε απορίες έχετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κατά τη διάρκεια της ένεσης, πιέστε τη λαβή πλήρως προς τα κάτω έως ότου το πράσινο σώμα να μην είναι ορατό ώστε να ενέσετε την πλήρη δόση.

ΜΗΝ ΑΝΑΣΗΚΩΣΕΤΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ κατά τη διάρκεια της ένεσης. Αν συμβεί αυτό, η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα θα κλειδώσει και δεν θα λάβετε την πλήρη δόση.



Πληροφορίες φύλαξης

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2° έως 8°C.

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε ποτέ την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και τη φυσική φθορά.

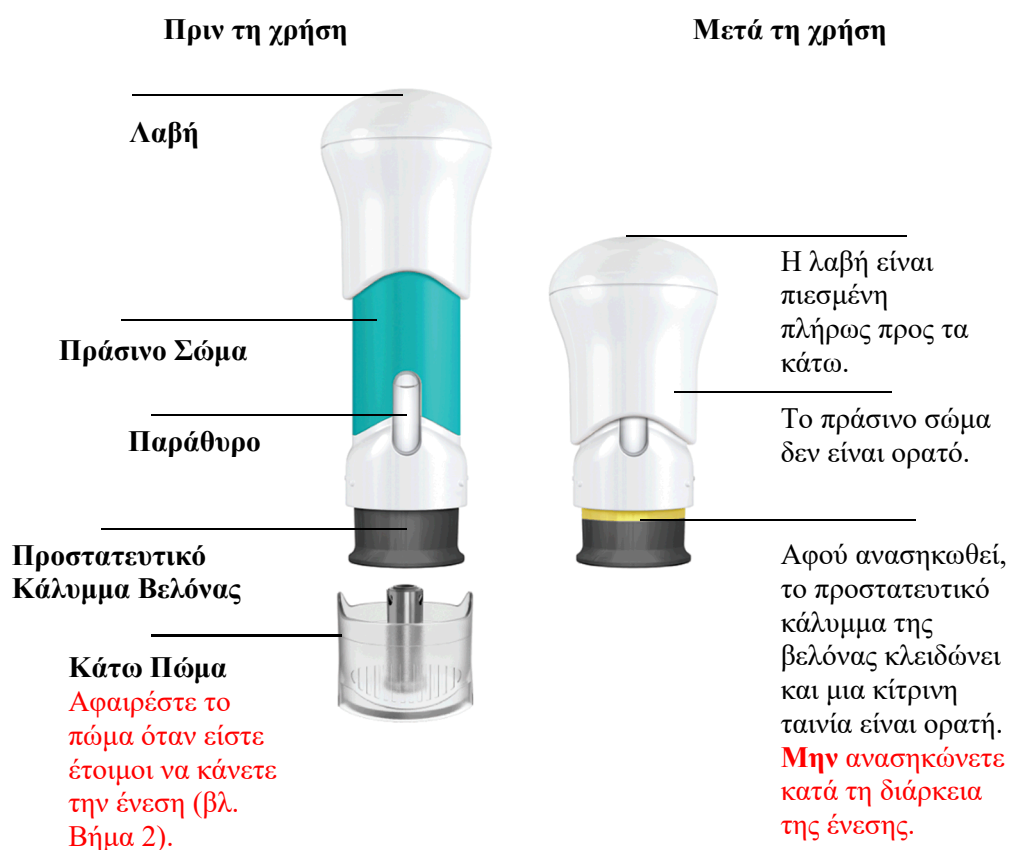
Φυλάσσετε το Tremfya και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν φθάνουν τα παιδιά.



Χρειάζεστε βοήθεια;

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε τυχόν απορίες που μπορεί να έχετε. Για πρόσθετη βοήθεια ή για να μοιραστείτε τα σχόλιά σας, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τα στοιχεία επικοινωνίας του τοπικού αντιπροσώπου.

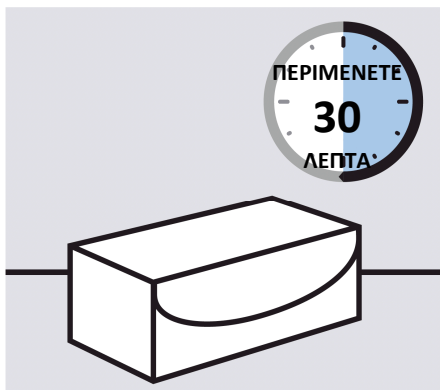
Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με μια ματιά



Θα χρειαστείτε τα ακόλουθα υλικά:

- 1 Βαμβάκι με οινόπνευμα
- 1 Κομμάτι βαμβάκι ή επίθεμα γάζας
- 1 Αυτοκόλλητο επίδεσμο
- 1 Περιέκτη αιχμηρών αντικειμένων (Βλ. βήμα 3)

1. Ετοιμαστείτε για την ένεσή σας

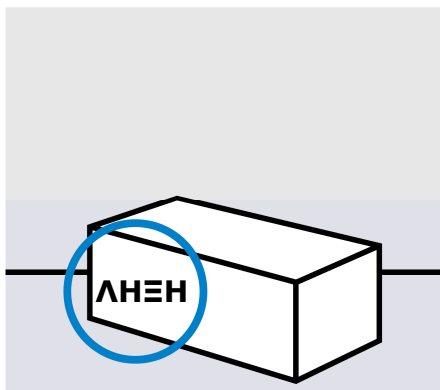


Επιθεωρήστε το κουτί και αφήστε το Tremfya να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου

Βγάλτε το κουτί με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο.

Αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέσα στο κουτί και τοποθετήστε το σε μια επίπεδη επιφάνεια σε θερμοκρασία δωματίου για **περίπου 30 λεπτά** πριν τη χρήση.

Μην τη θερμαίνετε με οποιοδήποτε άλλο τρόπο.



Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης («ΛΗΞΗ») στο κουτί.

Μην τη χρησιμοποιήσετε εάν η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει.

Μη χορηγήσετε την ένεση εάν η ταινία ασφαλείας στο κουτί είναι παραβιασμένη.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.



Επιλέξτε τη θέση της ένεσης

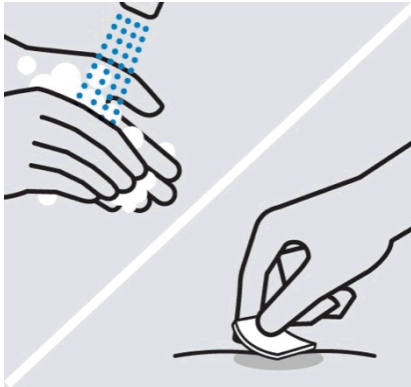
Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεσή σας:

- **Πρόσθιο μέρος των μηρών** (συνιστάται)
- Κάτω κοιλιακή χώρα

Μη χρησιμοποιείτε την περιοχή που βρίσκεται 5 εκατοστά γύρω από τον αφαλό σας.

- Οπίσθιο μέρος των βραχιόνων (εάν η ένεση σας χορηγείται από φροντιστή)

Μη χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό, σκληρό ή έχει ουλές ή ραγάδες.



Πλύνετε τα χέρια σας

Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και ζεστό νερό.

Καθαρίστε τη θέση της ένεσης

Σκουπίστε τη θέση της ένεσης που επιλέξατε με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε τη να στεγνώσει.

Μην αγγίζετε ή φυσάτε τη θέση της ένεσης αφότου την καθαρίσετε.

**Επιθεωρήστε το υγρό στο παράθυρο**

Αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το κουτί.

Ελέγξτε το υγρό στο παράθυρο. Θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικροσκοπικά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Ενδέχεται επίσης να δείτε μία ή περισσότερες φυσαλίδες αέρα.

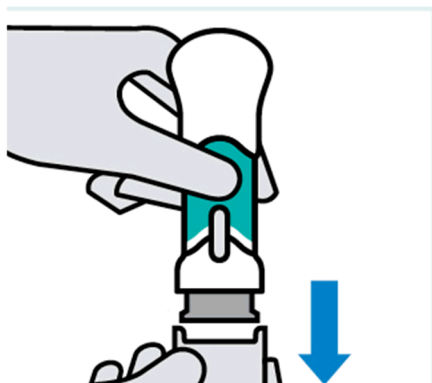
Αυτό είναι φυσιολογικό.

Μη χορηγήσετε την ένεση εάν το υγρό είναι:

- θολό, ή
- αποχρωματισμένο, ή
- περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

2. Χορηγήστε το Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα



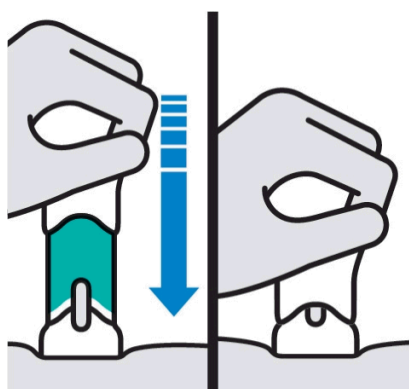
Τραβήξτε προς τα κάτω και βγάλτε το κάτω πώμα όταν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση
Κρατήστε τα χέρια σας μακριά από το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας αφότου αφαιρεθεί το πώμα. Είναι φυσιολογικό να δείτε λίγες σταγόνες υγρού.

Χορηγήστε την ένεση εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του πώματος.

Μην τοποθετήσετε ξανά το πώμα. Αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει ζημιά στη βελόνα.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα εάν πέσει κάτω αφότου αφαιρεθεί το πώμα.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μία νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.



Τοποθετήστε απευθείας επάνω στο δέρμα

Πιέστε τη λαβή πλήρως προς τα κάτω έως ότου το πράσινο σώμα να μην είναι ορατό

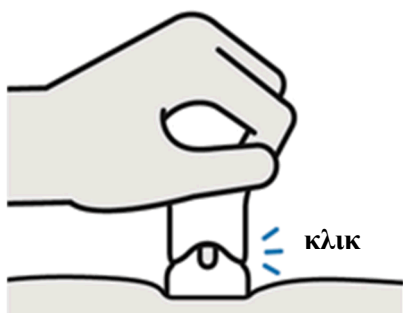
ΜΗΝ ΑΝΑΣΗΚΩΝΕΤΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΕΣΗΣ!

Εάν το κάνετε, το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας θα κλειδώσει, θα εμφανιστεί μία κίτρινη ταινία, και δεν θα λάβετε την πλήρη δόση.

Μπορεί να ακούσετε ένα κλικ όταν ξεκινά η ένεση. Συνεχίστε να πιέζετε.

Εάν αισθανθείτε αντίσταση, συνεχίστε να πιέζετε. Αυτό είναι φυσιολογικό.

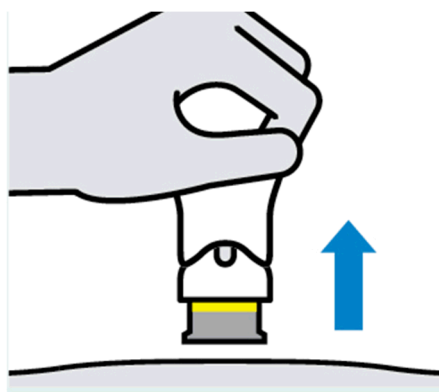
Η ένεση του φαρμάκου γίνεται καθώς πιέζετε τη λαβή προς τα κάτω. Πιέστε τη λαβή με την ταχύτητα που σας βολεύει.



Επιβεβαιώστε ότι η ένεση έχει ολοκληρωθεί

Η ένεση έχει ολοκληρωθεί όταν:

- Το πράσινο σώμα δεν είναι πλέον ορατό
- Δεν μπορείτε να πιέσετε άλλο τη λαβή προς τα κάτω
- Μπορεί να ακούσετε ένα κλικ



Σηκώστε τη συσκευή προς τα πάνω

Η κίτρινη ταινία υποδεικνύει ότι το προστατευτικό κάλυμμα της βελόνας έχει κλειδώσει.

3. Μετά την ένεσή σας



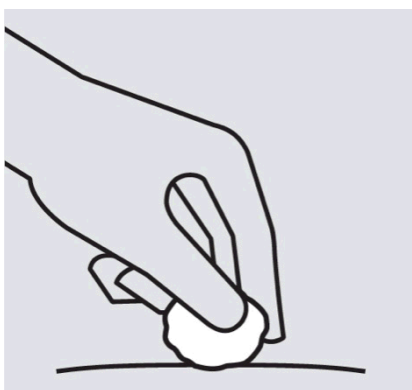
Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Αμέσως μετά τη χρήση απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Όταν ο περιέκτης γεμίσει, απορρίψτε τον σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) την προγεμισμένη συσκευή σας τύπου πένας στα οικιακά σας απορρίμματα.

Μην ανακυκλώνετε τον περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.



Ελέγξτε τη θέση της ένεσης

Ενδέχεται να παρατηρήσετε μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Με ένα βαμβάκι ή επίθεμα γάζας πιέστε το δέρμα σας έως ότου σταματήσει η αιμορραγία.

Μην τρίβετε τη θέση της ένεσης.

Εάν απαιτείται, καλύψτε τη θέση της ένεσης με έναν επίδεσμο.

Η ένεσή σας έχει πλέον ολοκληρωθεί!

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tremfya 100 mg PushPen ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας guselkumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του

Το Tremfya περιέχει τη δραστική ουσία guselkumab, η οποία είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-23, η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα άτομα με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή «ψωρίαση κατά πλάκας», μια φλεγμονώδη πάθηση που προσβάλλει το δέρμα και τα νύχια.

Το Tremfya μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση του δέρματος και την εμφάνιση των νυχιών και να μειώσει τα συμπτώματα, όπως η εμφάνιση λεπιών, η αποφολίδωση, η απολέπιση, ο κνησμός, ο πόνος και το αίσθημα καύσου.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μίας πάθησης που ονομάζεται «ψωριασική αρθρίτιδα», μία φλεγμονώδη νόσο των αρθρώσεων, η οποία συχνά συνοδεύεται από ψωρίαση κατά πλάκας. Εάν έχετε ψωριασική αρθρίτιδα, θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα πρώτα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά σε αυτά τα φάρμακα ή σε περίπτωση δυσανεξίας, θα σας χορηγηθεί το Tremfya για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της ασθένειάς σας. Το Tremfya μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο του ή μαζί με ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται μεθοτρεξάτη.

Η χρήση του Tremfya στην ψωριασική αρθρίτιδα θα σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου, επιβραδύνοντας τη βλάβη στους χόνδρους και τα οστά των αρθρώσεων και βελτιώνοντας την ικανότητά σας να εκτελείτε συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κοπράνων με αίμα, της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στη νόσο του Crohn μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Μην χρησιμοποιήσετε το Tremfya

- σε περίπτωση αλλεργίας στο guselkumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.
- εάν έχετε μια ενεργή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργούς φυματίωσης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία για μια λοίμωξη,
- εάν έχετε μια λοίμωξη που δεν υποχωρεί ή εξακολουθεί να επανεμφανίζεται,
- εάν έχετε φυματίωση ή ήρθατε σε στενή επαφή με κάποιο άτομο που έχει φυματίωση,
- εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη ή έχετε συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παρακάτω «Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις»),
- εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί ή εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tremfya.

Αν δεν είστε σίγουροι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Πριν ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενόσω το χρησιμοποιείτε ενδέχεται να χρειαστεί να υποβάλλετε σε εξετάσεις αίματος, για να ελεγχθεί εάν έχετε υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ενδέχεται να εμφανιστούν πιο συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya», στην παράγραφο 3).

Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Tremfya μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των καταστάσεων ενόσω λαμβάνετε το Tremfya.

Τα σημεία ή συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, πόνο στους μύες, βήχα, δύσπνοια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως, αίμα στα φλέγματα (βλέννα), απώλεια σωματικού βάρους, διάρροια ή πόνο του στομάχου, ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας που διαφέρουν από την ψωρίασή σας.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί με το Tremfya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, τάση για λιποθυμία ή ζάλη, ή κνίδωση (βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία που υποδηλώνουν πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή λοίμωξη.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tremfya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να εμβολιαστείτε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tremfya.

Κύηση και θηλασμός

- Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε το Tremfya και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Tremfya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Θα αποφασίσετε από κοινού με τον γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremfya δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,5 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tremfya χορηγείται και για πόσο καιρό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tremfya.

Ψωρίαση κατά πλάκας

- Η δόση είναι 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας) χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Η δόση είναι 100 mg (το περιεχόμενο 1 προγεμισμένης συσκευής τύπου πένας) χορηγούμενα με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση). Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση μετά από 4 εβδομάδες και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες. Σε ορισμένους ασθενείς, μετά την πρώτη δόση, το Tremfya μπορεί να χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο συχνά μπορεί να λάβετε το Tremfya.

Ελκώδης κολίτιδα

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Νόσος του Crohn

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Μπορεί να αποφασίσετε μαζί με τον γιατρό σας να χορηγείτε το Tremfya μόνοι σας. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε κατάλληλα στον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Tremfya. Ενημερώστε

τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αυτοχορήγηση της ένεσης. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε την ένεση στον εαυτό σας έως ότου εκπαιδευτείτε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Για αναλυτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya, πριν από τη χρήση διαβάστε προσεκτικά το φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιλαμβάνεται στο κουτί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε την ένεση μιας δόσης Tremfya, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya χωρίς προηγουμένως να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα) – τα σημεία ή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα
- έντονο κνησμό στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα
- τάση για λιποθυμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ζάλη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- δερματικό εξάνθημα
- ερυθρότητα, ερεθισμός ή άλγος στη θέση της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα

- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, για παράδειγμα ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών (π.χ., πόδι του αθλητή)
- στομαχική γρίπη (γαστρεντερίτιδα)
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια. Πριν από τη χρήση, βγάλτε τη συσκευασία από το ψυγείο και αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέσα στη συσκευασία ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremfya

- Η δραστική ουσία είναι το guselkumab. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας περιέχει 100 mg guselkumab σε 1 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Tremfya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremfya είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας και σε πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 2 κουτιά, το καθένα από τα οποία περιέχει 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Janssen Pharmaceutica NV

Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
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

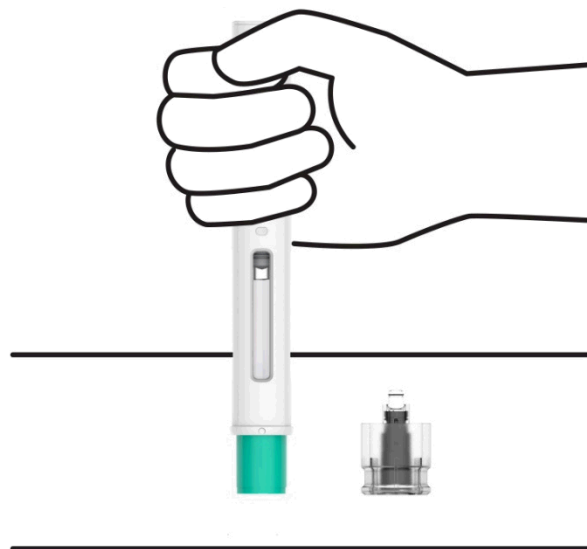
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Οδηγίες χρήσης
Tremfya
100 mg PushPen προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας**



ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ

Σημαντικές πληροφορίες

Το Tremfya διατίθεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας μίας χρήσης, η οποία περιέχει μία δόση των 100 mg.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι εσείς ή ένας φροντιστής μπορείτε να κάνετε τις ενέσεις Tremfya στο σπίτι σας, θα πρέπει να εκπαιδευτείτε σχετικά με τον σωστό τρόπο προετοιμασίας και ένεσης του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Παρακαλούμε διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tremfya και κάθε φορά που προμηθεύσετε μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Αυτός ο οδηγός δεν αντικαθιστά τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική σας πάθηση ή τη θεραπεία σας. Επίσης, διαβάστε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης πριν ξεκινήσετε την ένεσή σας και συζητήστε οποιεσδήποτε απορίες έχετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας Tremfya μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μία φορά. Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας (βλ. Βήμα 4) μετά από μία δόση, ακόμα και αν έχει απομείνει φάρμακο μέσα σε αυτήν. Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.



Πληροφορίες φύλαξης

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2° έως 8°C.

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και τη φυσική φθορά.

Φυλάσσετε το Tremfya και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν φθάνουν τα παιδιά.



Χρειάζεστε βοήθεια;

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε τυχόν απορίες που μπορεί να έχετε. Για πρόσθετη βοήθεια ή για να μοιραστείτε τα σχόλιά σας, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τα στοιχεία επικοινωνίας του τοπικού αντιπροσώπου.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα με μια ματιά

Πριν τη χρήση



Παράθυρο
παρατήρησης

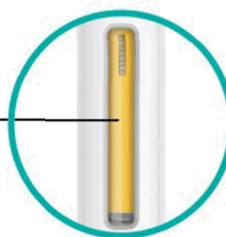
Πράσινο
προστατευτικό
βελόνας
Λεπτή κρυμμένη
βελόνα



Πώμα
**Μην αφαιρείτε το
πώμα μέχρι τη στιγμή
που είστε έτοιμοι να
κάνετε την ένεση
(Βλ. Βήμα 3)**

Μετά τη χρήση

Η κίτρινη ράβδος του
εμβόλου
γεμίζει το
παράθυρο παρατήρησης



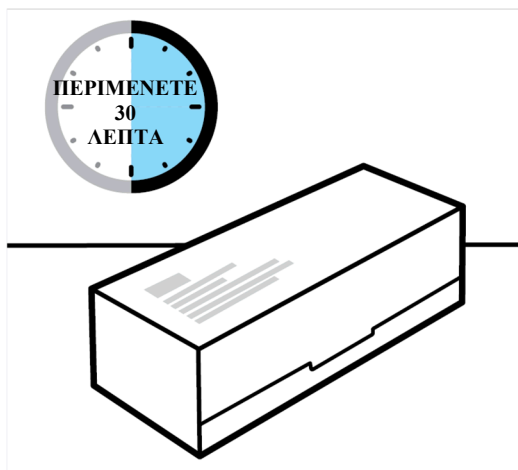
Θα χρειαστείτε:

- 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

Δεν παρέχονται στο κουτί:

- Βαμβάκια με οινόπνευμα
- Κομμάτια βαμβάκι ή επιθέματα γάζας
- Αυτοκόλλητοι επίδεσμοι
- Περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων (Βλ. Βήμα 4)

1. Προετοιμαστείτε



Αφήστε το Tremfya να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου

Βγάλτε το κουτί από το ψυγείο και τοποθετήστε το κουτί σε μια επίπεδη επιφάνεια σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου **30 λεπτά** πριν από τη χρήση.

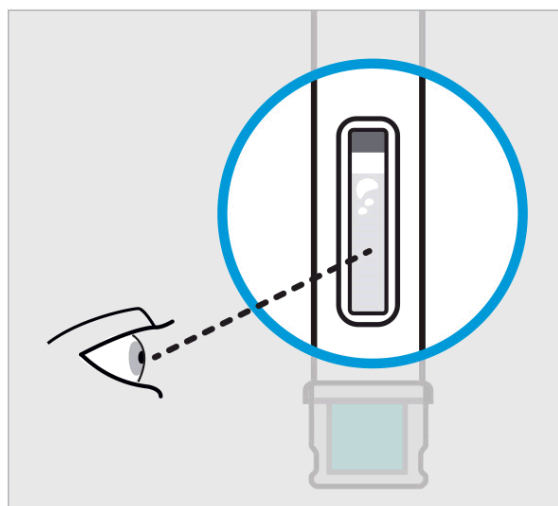
Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας με οποιονδήποτε άλλο τρόπο.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης («ΛΗΞΗ») στο κουτί.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει ή εάν η ταινία ασφαλείας στο κουτί είναι παραβιασμένη.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

2. Ετοιμαστείτε για την ένεσή σας



Επιθεωρήστε το υγρό στο παράθυρο για να δείτε ότι είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο

Αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το κουτί.

Ελέγξτε το υγρό στο παράθυρο παρατήρησης. Θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικροσκοπικά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Ενδέχεται επίσης να δείτε φυσαλίδες αέρα.

Αυτό είναι φυσιολογικό.

Μη χορηγήσετε την ένεση εάν το υγρό είναι:

- θολό ή
- αποχρωματισμένο ή
- περιέχει μεγάλα σωματίδια

Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.



Επιλέξτε τη θέση της ένεσης

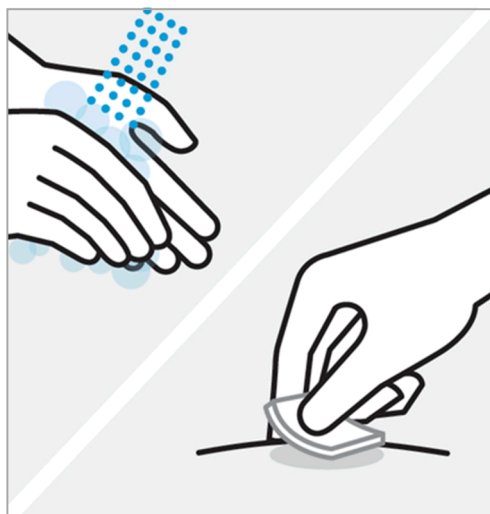
Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεσή σας:

- Πρόσθιο μέρος των μηρών
- Κάτω μέρος της κοιλιάς (κάτω κοιλιακή χώρα)

Μη χρησιμοποιείτε την περιοχή που βρίσκεται 5 εκατοστά γύρω από τον αφαλό σας.

- Οπίσθιο μέρος των βραχιόνων (εάν η ένεση σας χορηγείται από φροντιστή)

Μη χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό, παχυσμένο ή σκληρό. Αποφεύγετε τις περιοχές με ουλές ή ραγάδες.



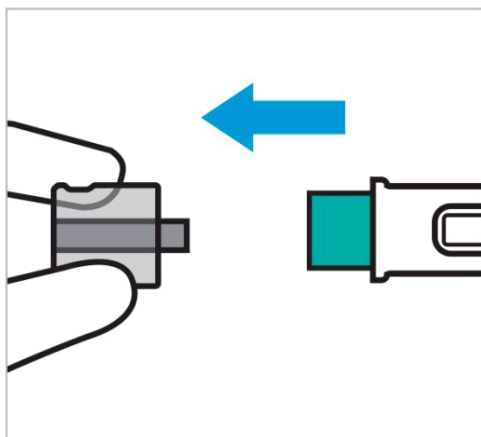
Πλύνετε τα χέρια σας και καθαρίστε τη θέση της ένεσης

Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και ζεστό νερό.

Σκουπίστε τη θέση της ένεσης που επιλέξατε με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε τη να στεγνώσει.

Μην αγγίζετε ή φυσάτε τη θέση της ένεσης αφότου την καθαρίσετε.

3. Χορηγήστε την ένεση του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας



Αφαιρέστε το πώμα όταν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση

Μην Αγγίζετε το Πράσινο Προστατευτικό της Βελόνας!
Αυτό μπορεί να ξεκινήσει την ένεση και δεν θα λάβετε τη δόση.

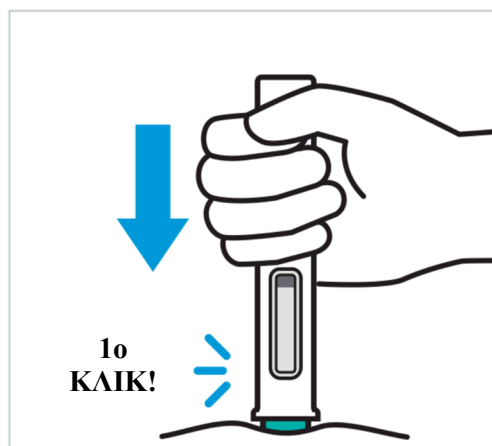
Αφαιρέστε το πώμα τραβώντας το προς τα έξω. Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές σταγόνες υγρού.

Χορηγήστε την ένεση του Tremfya εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του πώματος.

Μην τοποθετήσετε ξανά το πώμα, καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει ζημιά της βελόνας.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν πέσει κάτω αφότου αφαιρεθεί το πώμα.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.



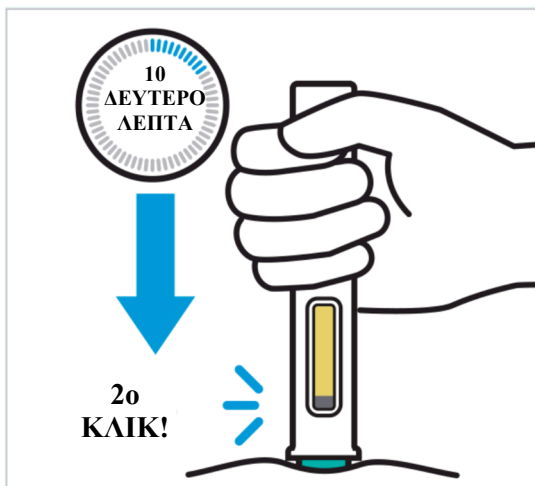
Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απευθείας πάνω στη θέση της ένεσης και στη συνέχεια πιέστε και κρατήστε πατημένη την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

Μην Ανασηκώνετε Την Προγεμισμένη Συσκευή Τύπου Πένας Κατά Τη Διάρκεια Της Ένεσης!
Εάν το κάνετε, το πράσινο προστατευτικό βελόνας θα κλειδώσει και δεν θα χορηγηθεί η πλήρης δόση.

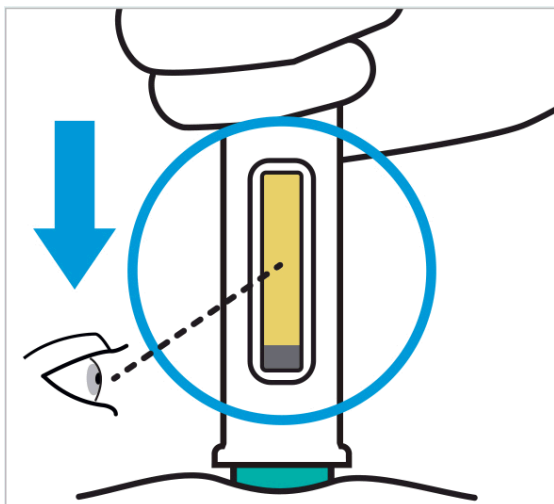
Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απευθείας πάνω στη θέση της ένεσης με το πράσινο προστατευτικό της βελόνας πάνω στο δέρμα και το παράθυρο παρατήρησης να βλέπει προς εσάς.

Πιέστε προς τα κάτω την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και συνεχίστε να την πιέζετε πάνω στο δέρμα.

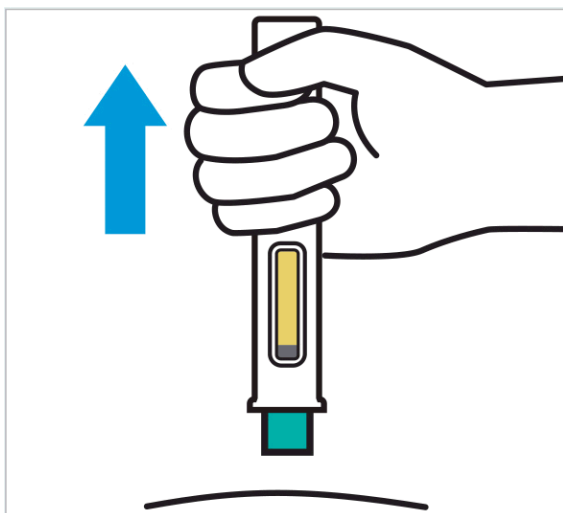
Θα ακούσετε το πρώτο κλικ.



Συνεχίστε να πιέζετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά πάνω στο δέρμα για περίπου 10 δευτερόλεπτα, μέχρι να ακούσετε ένα δεύτερο κλικ
Έχετε σχεδόν τελειώσει.

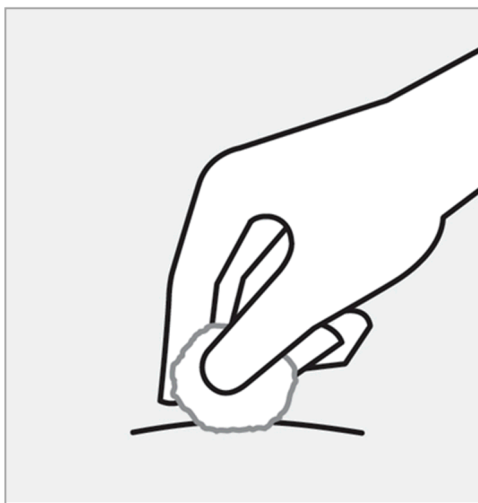


Συνεχίστε να πιέζετε πάνω στο δέρμα και επιβεβαιώστε ότι η ένεση ολοκληρώθηκε
Η ένεση έχει ολοκληρωθεί όταν η κίτρινη ράβδος του εμβόλου σταματά να κινείται και γεμίζει το παράθυρο παρατήρησης.



Σηκώστε τη συσκευή προς τα πάνω

4. Μετά την ένεσή σας



Ελέγξτε τη θέση της ένεσης

Ενδέχεται να παρατηρήσετε μια μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Με ένα βαμβάκι ή επίθεμα γάζας πιέστε απαλά πάνω από τη θέση της ένεσης έως ότου σταματήσει η αιμορραγία.

Μην τρίβετε τη θέση της ένεσης. Εάν χρειαστεί, καλύψτε τη θέση της ένεσης με έναν επίδεσμο. Η ένεσή σας έχει πλέον ολοκληρωθεί!



Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και το πώμα

Αμέσως μετά τη χρήση απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και το πώμα σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Όταν ο περιέκτης γεμίσει, απορρίψτε τον σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στα οικιακά απορρίμματα.

Μην ανακυκλώνετε τον περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα guselkumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του

Το Tremfya περιέχει τη δραστική ουσία guselkumab, η οποία είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-23, η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κοπράνων με αίμα, της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στη νόσο του Crohn μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν

την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Μην χρησιμοποιήσετε το Tremfya

- σε περίπτωση αλλεργίας στο guselkumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.
- εάν έχετε μια ενεργή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργούς φυματίωσης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία για μια λοίμωξη,
- εάν έχετε μια λοίμωξη που δεν υποχωρεί ή εξακολουθεί να επανεμφανίζεται,
- εάν έχετε φυματίωση ή ήρθατε σε στενή επαφή με κάποιο άτομο που έχει φυματίωση,
- εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη ή έχετε συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παρακάτω «Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις»),
- εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί ή εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tremfya.

Αν δεν είστε σίγουροι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Πριν ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενόσω το χρησιμοποιείτε ενδέχεται να χρειαστεί να υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος, για να ελεγχθεί εάν έχετε υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ενδέχεται να εμφανιστούν πιο συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya», στην παράγραφο 3).

Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Tremfya μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των καταστάσεων ενόσω λαμβάνετε το Tremfya.

Τα σημεία ή συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, πόνο στους μύες, βήχα, δύσπνοια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως, αίμα στα φλέγματα (βλέννα), απώλεια σωματικού βάρους, διάρροια ή πόνο του στομάχου, ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί με το Tremfya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, τάση για λιποθυμία ή ζάλη, ή κνίδωση (βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία που υποδηλώνουν πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή λοίμωξη.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tremfya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να εμβολιαστείτε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tremfya.

Κύηση και θηλασμός

- Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε το Tremfya και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Tremfya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Θα αποφασίσετε από κοινού με τον γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremfya δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tremfya χορηγείται και για πόσο καιρό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tremfya.

Ελκώδης κολίτιδα

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Νόσος του Crohn

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- **Ενδοφλέβια έγχυση:** Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- **Υποδόρια χορήγηση:** Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Μπορεί να αποφασίσετε μαζί με τον γιατρό σας να χορηγείτε το Tremfya μόνοι σας. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε κατάλληλα στον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Tremfya. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αυτοχορήγηση της ένεσης. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε την ένεση στον εαυτό σας έως ότου εκπαιδευτείτε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Για αναλυτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya, πριν από τη χρήση διαβάστε προσεκτικά το φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιλαμβάνεται στο κουτί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε την ένεση μιας δόσης Tremfya, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya χωρίς προηγουμένως να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα) – τα σημεία ή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα

- έντονο κνησμό στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα
- τάση για λιποθυμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ζάλη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- δερματικό εξάνθημα
- ερυθρότητα, ερεθισμός ή άλγος στη θέση της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, για παράδειγμα ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών (π.χ., πόδι του αθλητή)
- στομαχική γρίπη (γαστρεντερίτιδα)
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της σύριγγας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια. Πριν από τη χρήση, βγάλτε τη συσκευασία από το ψυγείο και αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα μέσα στη συσκευασία ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremfya

- Η δραστική ουσία είναι το guselkumab. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Tremfya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremfya είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη σύριγγα και σε πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 2 κουτιά, το καθένα από τα οποία περιέχει 1 προγεμισμένη σύριγγα. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Οδηγίες χρήσης
Tremfya
200 mg προγεμισμένη σύριγγα**



ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ

Σημαντικές πληροφορίες

Το Tremfya διατίθεται σε προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης, η οποία περιέχει μία δόση των 200 mg.

Ο γιατρός σας θα σας πει εάν θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε 1 ή 2 προγεμισμένες σύριγγες.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι εσείς ή ένας φροντιστής μπορείτε να κάνετε τις ενέσεις Tremfya στο σπίτι σας, θα πρέπει να εκπαιδευτείτε σχετικά με τον σωστό τρόπο προετοιμασίας και ένεσης του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη σύριγγα.

Παρακαλούμε διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Tremfya, καθώς και κάθε φορά που προμηθεύσετε μια νέα ποσότητα του φαρμάκου. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Αυτός ο οδηγός δεν αντικαθιστά τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική σας πάθηση ή τη θεραπεία σας. Επίσης, διαβάστε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης πριν ξεκινήσετε την ένεσή σας και συζητήστε οποιεσδήποτε απορίες έχετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα Tremfya μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μία φορά. Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα (βλ. Βήμα 4) μετά από μία δόση, ακόμα και αν έχει απομείνει φάρμακο μέσα σε αυτήν. Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα του Tremfya.

Η προγεμισμένη σύριγγα του Tremfya προορίζεται για ένεση κάτω από το δέρμα, όχι σε μυ ή σε φλέβα. Μετά την ένεση, η βελόνα θα αποσυρθεί μέσα στη συσκευή και θα ασφαλίσει στη θέση της.



Πληροφορίες φύλαξης

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2° έως 8°C.

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε την προγεμισμένη σύριγγα.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και τη φυσική φθορά.

Φυλάσσετε το Tremfya και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν φθάνουν τα παιδιά.

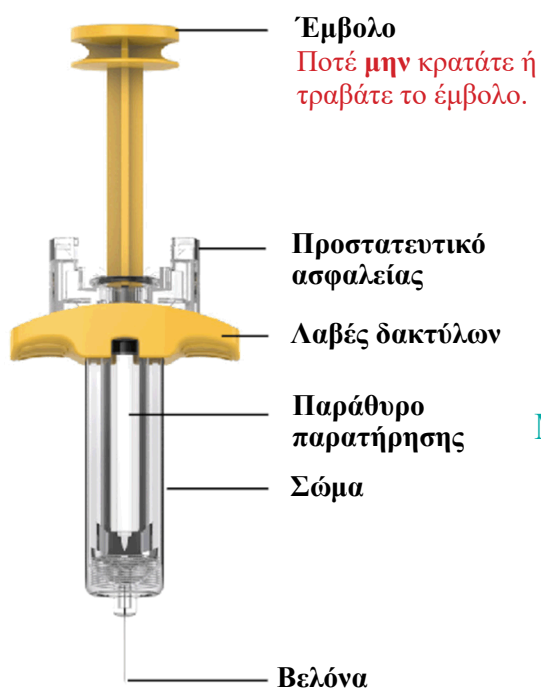


Χρειάζεστε βοήθεια;

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε τυχόν απορίες που μπορεί να έχετε. Για πρόσθετη βοήθεια ή για να μοιραστείτε τα σχόλιά σας, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τα στοιχεία επικοινωνίας του τοπικού αντιπροσώπου.

Η προγεμισμένη σύριγγα με μια ματιά

Πριν τη χρήση



Κάλυμμα βελόνας
Μην αφαιρείτε το κάλυμμα μέχρι τη στιγμή που είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση Tremfya (Βλ. Βήμα 3).

Μετά τη χρήση



Θα χρειαστείτε:

- 1 ή 2 προγεμισμένες σύριγγες με βάση τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας

Δεν παρέχονται στο κουτί:

- Βαμβάκια με οινόπνευμα
- Κομμάτια βαμβάκι ή επιθέματα γάζας
- Αυτοκόλλητοι επίδεσμοι
- Περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων

(Βλ. Βήμα 4)

1. Προετοιμαστείτε



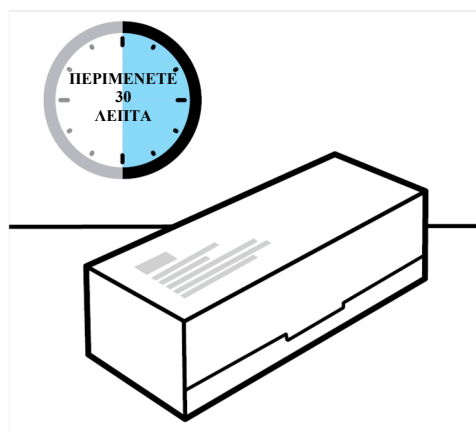
Ελέγξτε τη δόση σας για να δείτε εάν θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε 1 ή 2 προγεμισμένες σύριγγες και επιθεωρήστε το(α) κουτί(ιά)

Βγάλτε το(α) κουτί(ιά) με την προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης («ΛΗΞΗ»).

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει ή εάν η ταινία ασφαλείας στο κουτί είναι παραβιασμένη.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη σύριγγα.

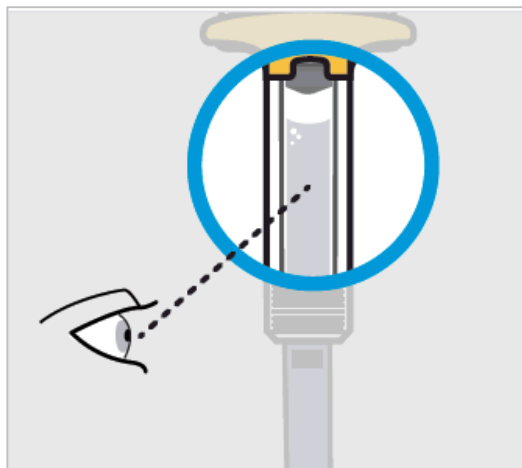


Αφήστε το Tremfya να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου

Τοποθετήστε το(α) κουτί(ιά) σε μια επίπεδη επιφάνεια σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου **30 λεπτά** πριν από τη χρήση.

Μη θερμαίνετε την(τις) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) με οποιοδήποτε άλλο τρόπο.

2. Ετοιμαστείτε για την ένεσή σας



Επιθεωρήστε το υγρό για να δείτε ότι είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο

Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από το κουτί.

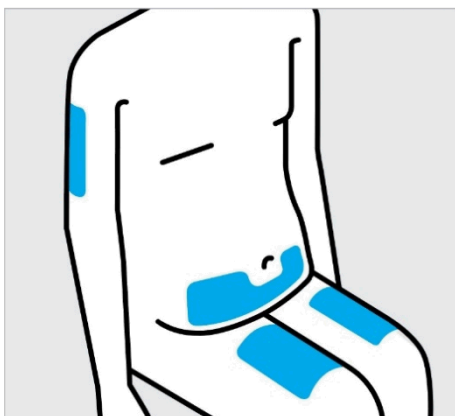
Ελέγξτε το υγρό στο παράθυρο παρατήρησης. Θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικροσκοπικά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Ενδέχεται επίσης να δείτε φυσαλίδες αέρα. Αυτό είναι φυσιολογικό.

Μη χορηγήσετε την ένεση εάν το υγρό είναι:

- θολό ή
- αποχρωματισμένο ή
- περιέχει μεγάλα σωματίδια

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν πέσει κάτω.

Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε μια νέα προγεμισμένη σύριγγα.



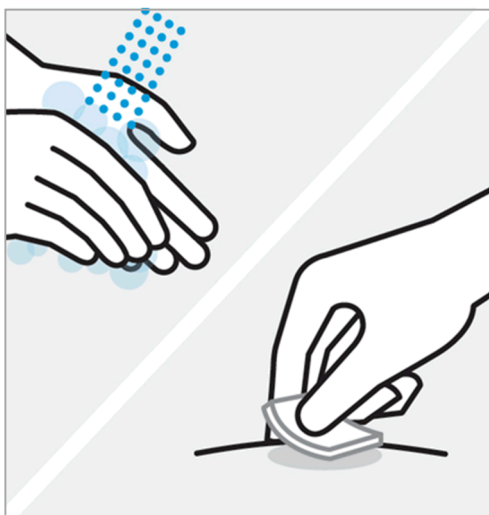
Επιλέξτε τη θέση της ένεσης

Επιλέξτε μια θέση από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεσή σας:

- Πρόσθιο μέρος των μηρών
- Κάτω μέρος της κοιλιάς (κάτω κοιλιακή χώρα)
Μη χρησιμοποιείτε την περιοχή που βρίσκεται 5 εκατοστά γύρω από τον αφαλό σας
- Οπίσθιο μέρος των βραχιόνων (εάν η ένεση σας χορηγείται από φροντιστή)

Εάν χρειάζεται να χορηγήσετε 2 ενέσεις για να ολοκληρώσετε τη δόση σας, επιλέξτε διαφορετικές περιοχές ή αφήστε τουλάχιστον 5 εκατοστά μεταξύ των θέσεων της ένεσης.

Μη χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό, παχυσμένο ή σκληρό. Αποφεύγετε τις περιοχές με ουλές ή ραγάδες.



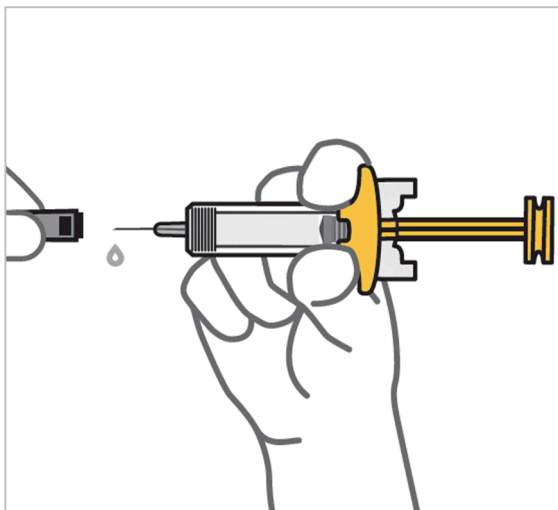
Πλύνετε τα χέρια σας και καθαρίστε τη θέση της ένεσης

Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και ζεστό νερό.

Σκουπίστε τη θέση της ένεσης που επιλέξατε με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε τη να στεγνώσει.

Μην αγγίζετε ή φυσάτε τη θέση της ένεσης αφότου την καθαρίσετε.

3. Χορηγήστε την ένεση του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη σύριγγα



Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας όταν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση

Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σώμα και αφαιρέστε το κάλυμμα βελόνας τραβώντας το προς τα έξω.

Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές σταγόνες υγρού.

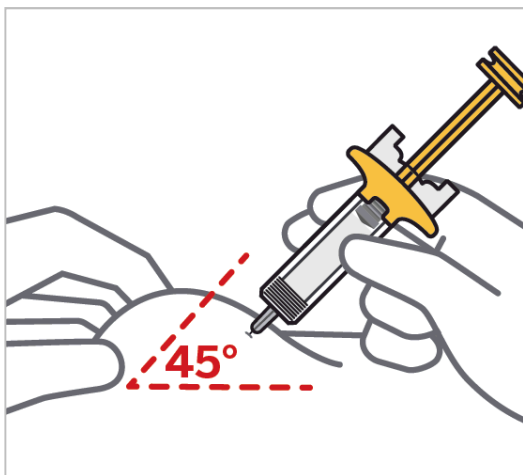
Χορηγήστε την ένεση του Tremfya εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας.

Μην τοποθετήσετε ξανά το κάλυμμα στη βελόνα, διότι μπορεί να προκληθεί ζημιά στη βελόνα.

Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην την αφήσετε να έρθει σε επαφή με οποιαδήποτε επιφάνεια.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν πέσει κάτω. Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη σύριγγα.

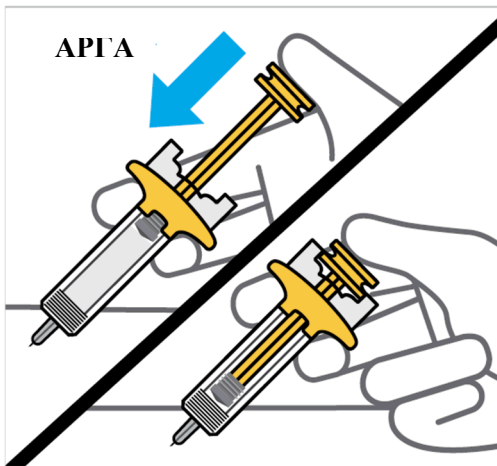
Ποτέ μην κρατάτε ή τραβάτε το έμβολο.



Ανασηκώστε τη θέση της ένεσης και εισαγάγετε τη βελόνα υπό γωνία περίπου 45 μοιρών

Είναι σημαντικό να ανασηκώσετε αρκετό δέρμα ώστε να χορηγήσετε την ένεση κάτω από το δέρμα και όχι στον μυ.

Εισάγετε τη βελόνα με μια γρήγορη κίνηση, σαν να πετάτε ένα βελάκι.



Πιέστε το έμβολο αργά προς τα κάτω μέχρι το τέρμα ώσπου να σταματήσει, για να ενέσετε όλο ο υγρό

Θα αισθανθείτε αντίσταση καθώς πιέζετε το έμβολο, αυτό είναι φυσιολογικό.

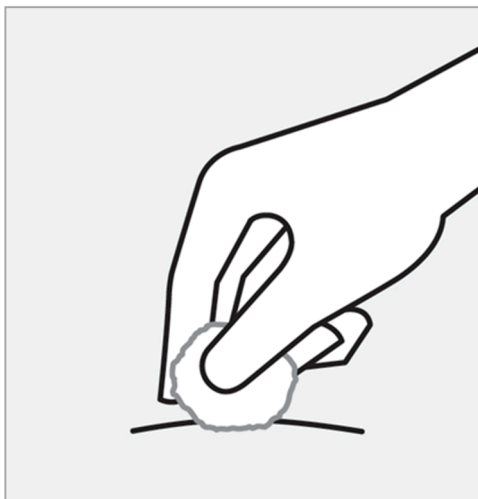


Σταματήστε να πιέζετε το έμβολο, για να αφαιρέσετε τη βελόνα από το δέρμα

Η βελόνα θα αποσυρθεί μέσα στη συσκευή και θα ασφαλίσει στη θέση της.

Εάν η συνταγογραφούμενη δόση σας απαιτεί δύο ενέσεις, επαναλάβετε τα Βήματα 2 έως 4 με τη δεύτερη προγεμισμένη σύριγγα.

4. Μετά την ένεσή σας



Ελέγξτε τη θέση της ένεσης

Ενδέχεται να παρατηρήσετε μια μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Με ένα βαμβάκι ή επίθεμα γάζας πιέστε απαλά πάνω από τη θέση της ένεσης έως ότου σταματήσει η αιμορραγία.

Μην τρίβετε τη θέση της ένεσης. Εάν χρειαστεί, καλύψτε τη θέση της ένεσης με έναν επίδεσμο. Η ένεσή σας έχει πλέον ολοκληρωθεί!



Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα

Αμέσως μετά τη χρήση απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη σύριγγα σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Όταν ο περιέκτης γεμίσει, απορρίψτε τον σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) την προγεμισμένη σύριγγα στα οικιακά απορρίμματα.

Μην ανακυκλώνετε τον περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tremfya 200 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας guselkumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του

Το Tremfya περιέχει τη δραστική ουσία guselkumab, η οποία είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-23, η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κοπράνων με αίμα, της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στη νόσο του Crohn μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Μην χρησιμοποιήσετε το Tremfya

- σε περίπτωση αλλεργίας στο guselkumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.
- εάν έχετε μια ενεργή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργούς φυματίωσης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία για μια λοίμωξη,
- εάν έχετε μια λοίμωξη που δεν υποχωρεί ή εξακολουθεί να επανεμφανίζεται,
- εάν έχετε φυματίωση ή ήρθατε σε στενή επαφή με κάποιο άτομο που έχει φυματίωση,
- εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη ή έχετε συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παρακάτω «Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις»),
- εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί ή εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tremfya.

Αν δεν είστε σίγουροι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Πριν ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενόσω το χρησιμοποιείτε ενδέχεται να χρειαστεί να υποβάλλετε σε εξετάσεις αίματος, για να ελεγχθεί εάν έχετε υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ενδέχεται να εμφανιστούν πιο συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya», στην παράγραφο 3).

Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Tremfya μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των καταστάσεων ενόσω λαμβάνετε το Tremfya.

Τα σημεία ή συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, πόνο στους μύες, βήχα, δύσπνοια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως, αίμα στα φλέγματα (βλέννα), απώλεια σωματικού βάρους, διάρροια ή πόνο του στομάχου, ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί με το Tremfya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, τάση για λιποθυμία ή ζάλη, ή κνίδωση (βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία που υποδηλώνουν πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή λοίμωξη.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tremfya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

- εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να εμβολιαστείτε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tremfya.

Κύηση και θηλασμός

- Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε το Tremfya και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Tremfya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Θα αποφασίσετε από κοινού με τον γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremfya δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 1 mg πολυσορβικού 80 σε κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Πόσο Tremfya χορηγείται και για πόσο καιρό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tremfya.

Ελκώδης κολίτιδα

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Νόσος του Crohn

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά

σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Μπορεί να αποφασίσετε μαζί με τον γιατρό σας να χορηγείτε το Tremfya μόνοι σας. Σε αυτή την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε κατάλληλα στον τρόπο χορήγησης της ένεσης του Tremfya. Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας αν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με την αυτοχορήγηση της ένεσης. Είναι σημαντικό να μην επιχειρήσετε να χορηγήσετε την ένεση στον εαυτό σας έως ότου εκπαιδευτείτε από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Για αναλυτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya, πριν από τη χρήση διαβάστε προσεκτικά το φυλλάδιο «Οδηγίες χρήσης», το οποίο περιλαμβάνεται στο κουτί.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε την ένεση μιας δόσης Tremfya, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya χωρίς προηγουμένως να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα) – τα σημεία ή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα
- έντονο κνησμό στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα
- τάση για λιποθυμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ζάλη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- δερματικό εξάνθημα
- ερυθρότητα, ερεθισμός ή άλγος στη θέση της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, για παράδειγμα ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών (π.χ., πόδι του αθλητή)
- στομαχική γρίπη (γαστρεντερίτιδα)
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση της προγεμισμένης συσκευής τύπου πέννας και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Μην χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια. Πριν από τη χρήση, βγάλτε τη συσκευασία από το ψυγείο και αφήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μέσα στη συσκευασία ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία περιβάλλοντος για 30 λεπτά.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremfya

- Η δραστική ουσία είναι το guselkumab. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 200 mg guselkumab σε 2 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Tremfya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremfya είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο). Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και σε πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 2 κουτιά, το καθένα από τα οποία περιέχει 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

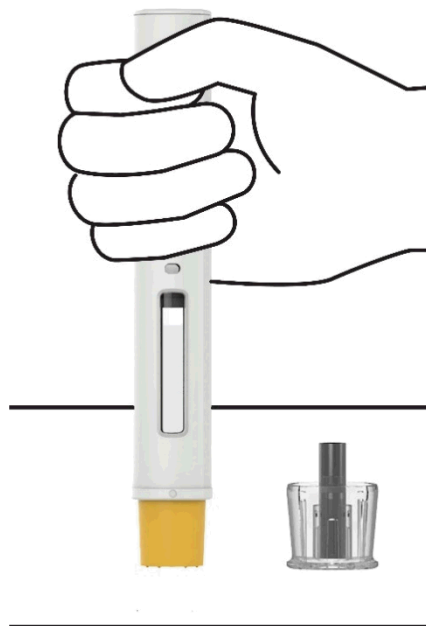
Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

**Οδηγίες χρήσης
Tremfya
200 mg προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα**



ΣΥΣΚΕΥΗ ΜΙΑΣ ΧΡΗΣΗΣ

Σημαντικές πληροφορίες

Το Tremfya διατίθεται σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας μίας χρήσης, η οποία περιέχει μία δόση των 200 mg.

Ο γιατρός σας θα σας πει εάν θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε 1 ή 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι εσείς ή ένας φροντιστής μπορείτε να κάνετε τις ενέσεις Tremfya στο σπίτι σας, θα πρέπει να εκπαιδευτείτε σχετικά με τον σωστό τρόπο προετοιμασίας και ένεσης του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Παρακαλούμε διαβάστε αυτές τις Οδηγίες Χρήσης πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tremfya και κάθε φορά που προμηθεύσετε μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας. Ενδέχεται να υπάρχουν νέες πληροφορίες. Αυτός ο οδηγός δεν αντικαθιστά τη συζήτηση με τον γιατρό σας σχετικά με την ιατρική σας πάθηση ή τη θεραπεία σας. Επίσης διαβάστε προσεκτικά το Φύλλο Οδηγιών Χρήσης πριν ξεκινήσετε την ένεσή σας και συζητήστε οποιεσδήποτε απορίες έχετε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας Tremfya μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο μία φορά. Απορρίψτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας (βλ. Βήμα 4) μετά από μία δόση, ακόμα και αν έχει απομείνει φάρμακο μέσα σε αυτήν. Μην επαναχρησιμοποιείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.



Πληροφορίες φύλαξης

Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2°C έως 8°C.

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως και τη φυσική φθορά.

Φυλάσσετε το Tremfya και όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν φθάνουν τα παιδιά.



Χρειάζεστε βοήθεια;

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να συζητήσετε τυχόν απορίες που μπορεί να έχετε. Για πρόσθετη βοήθεια ή για να μοιραστείτε τα σχόλιά σας, ανατρέξτε στο Φύλλο Οδηγιών Χρήσης για τα στοιχεία επικοινωνίας του τοπικού αντιπροσώπου.

Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας με μια ματιά

Πριν τη χρήση



Μετά τη χρήση

Η ράβδος του εμβόλου γεμίζει το παράθυρο παρατήρησης.



Παράθυρο παρατήρησης

Κίτρινο προστατευτικό βελόνας

Λεπτή κρυμμένη βελόνα



Πώμα

Μην αφαιρείτε το πώμα μέχρι τη στιγμή που είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση (Βλ. Βήμα 3).

Θα χρειαστείτε:

- 1 ή 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας με βάση τη δόση που έχει συνταγογραφηθεί από τον γιατρό σας

Δεν παρέχονται στο κουτί:

- Βαμβάκια με οινόπνευμα
- Κομμάτια βαμβάκι ή επιθέματα γάζας
- Αυτοκόλλητοι επίδεσμοι
- Περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων (Βλ. Βήμα 4)

1. Προετοιμαστείτε



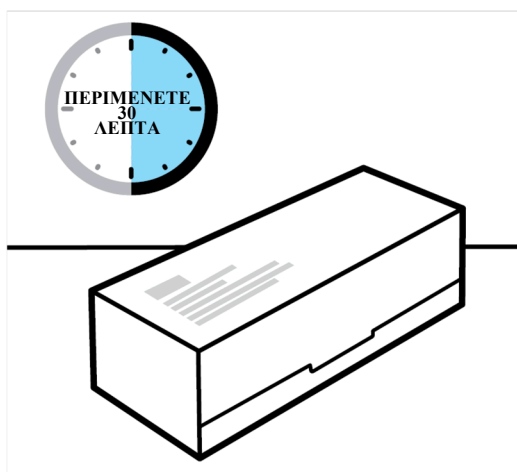
Ελέγξτε τη συνταγογραφούμενη δόση σας για να δείτε εάν θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσετε 1 ή 2 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας και επιθεωρήστε το(α) κουτί(ιά)

Βγάλτε το(α) κουτί(ιά) με την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας από το ψυγείο.

Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης («ΛΗΞΗ») στο κουτί.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει ή εάν η ταινία ασφαλείας στο κουτί είναι παραβιασμένη.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας.

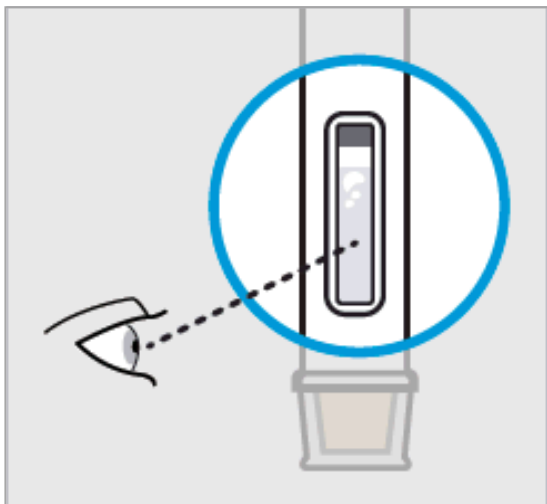


Αφήστε το Tremfya να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου

Τοποθετήστε το(α) κουτί(ιά) σε μια επίπεδη επιφάνεια σε θερμοκρασία δωματίου για περίπου **30 λεπτά** πριν από τη χρήση.

Μη θερμαίνετε την(τις) προγεμισμένη(ες) συσκευή(ες) τύπου πέννας με οποιοδήποτε άλλο τρόπο.

2. Ετοιμαστείτε για την ένεσή σας



Επιθεωρήστε το υγρό στο παράθυρο για να δείτε ότι είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο

Αφαιρέστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα από το κουτί.

Ελέγξτε το υγρό στο παράθυρο παρατήρησης. Θα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρώς κίτρινο και ενδέχεται να περιέχει μικροσκοπικά λευκά ή διαφανή σωματίδια. Ενδέχεται επίσης να δείτε φυσαλίδες αέρα.

Αυτό είναι φυσιολογικό.

Μη χορηγήσετε την ένεση εάν το υγρό είναι:

- θολό ή
- αποχρωματισμένο ή
- περιέχει μεγάλα σωματίδια

Εάν έχετε αμφιβολίες, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για να προμηθευτείτε μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.



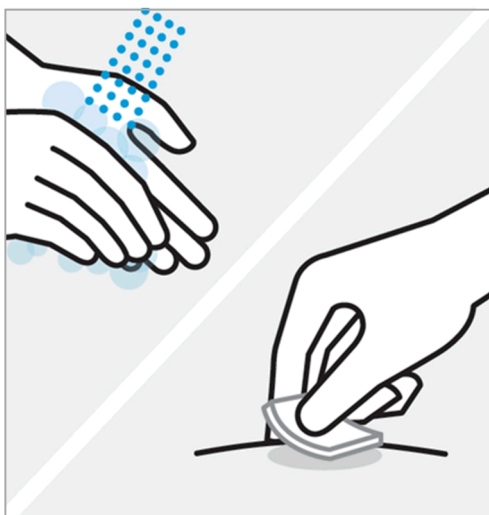
Επιλέξτε τη θέση της ένεσης

Επιλέξτε μία από τις ακόλουθες περιοχές για την ένεσή σας:

- Πρόσθιο μέρος των μηρών
- Κάτω μέρος της κοιλιάς (κάτω κοιλιακή χώρα)
Μη χρησιμοποιείτε την περιοχή που βρίσκεται 5 εκατοστά γύρω από τον αφαλό σας.
- Οπίσθιο μέρος των βραχιόνων (εάν η ένεση σας χορηγείται από φροντιστή)

Εάν χρειάζεται να χορηγήσετε 2 ενέσεις για να ολοκληρώσετε τη δόση σας, επιλέξτε διαφορετικές περιοχές ή αφήστε τουλάχιστον 5 εκατοστά μεταξύ των θέσεων της ένεσης.

Μη χορηγείτε την ένεση σε περιοχή όπου το δέρμα είναι ευαίσθητο, εμφανίζει μώλωπες, είναι ερυθρό, φολιδωτό, παχυσμένο ή σκληρό. Αποφεύγετε τις περιοχές με ουλές ή ραγάδες.



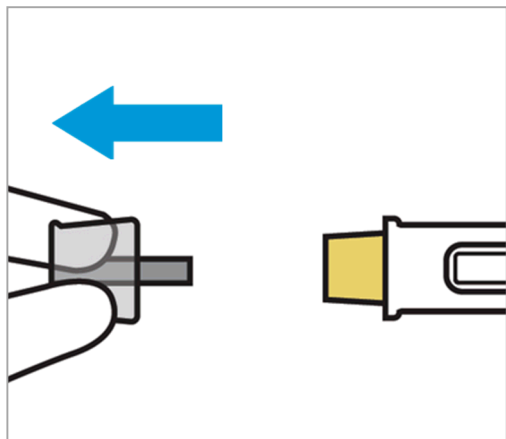
Πλύνετε τα χέρια σας και καθαρίστε τη θέση της ένεσης

Πλύνετε τα χέρια σας καλά με σαπούνι και ζεστό νερό.

Σκουπίστε τη θέση της ένεσης που επιλέξατε με ένα βαμβάκι με οινόπνευμα και αφήστε τη να στεγνώσει.

Μην αγγίζετε ή φυσάτε τη θέση της ένεσης αφότου την καθαρίσετε.

3. Χορηγήστε την ένεση του Tremfya χρησιμοποιώντας την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας



Αφαιρέστε το πόμα όταν είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση

Μην Αγγίζετε το Κίτρινο Προστατευτικό της Βελόνας!

Αυτό μπορεί να ξεκινήσει την ένεση και δεν θα λάβετε τη δόση.

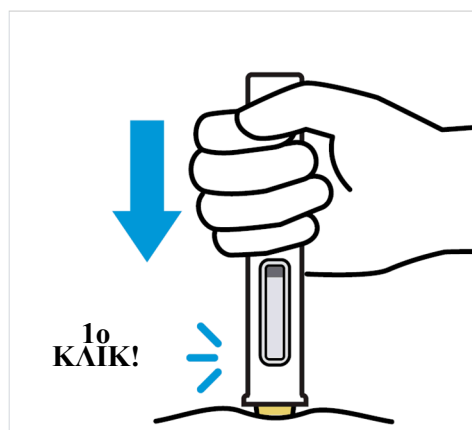
Αφαιρέστε το πόμα τραβώντας το προς τα έξω. Είναι φυσιολογικό να δείτε μερικές σταγόνες υγρού.

Χορηγήστε την ένεση του Tremfya εντός 5 λεπτών από την αφαίρεση του πόματος.

Μην τοποθετήσετε ξανά το πόμα, καθώς αυτό θα μπορούσε να προκαλέσει ζημιά της βελόνας.

Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας εάν πέσει κάτω αφότου αφαιρεθεί το πόμα.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας για μια νέα προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας.



Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απευθείας πάνω στη θέση της ένεσης και στη συνέχεια πιέστε και κρατήστε πατημένη την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας

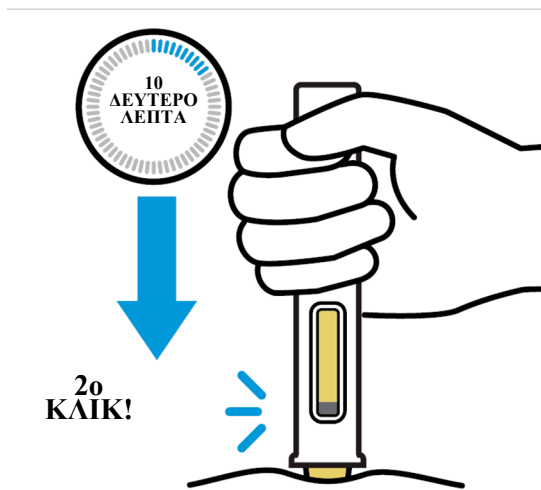
Μην Ανασκηκώσετε Την Προγεμισμένη Συσκευή Τύπου Πένας Κατά Τη Διάρκεια Της Ένεσης!

Εάν το κάνετε, το κίτρινο προστατευτικό βελόνας θα κλειδώσει και δεν θα χορηγηθεί η πλήρης δόση.

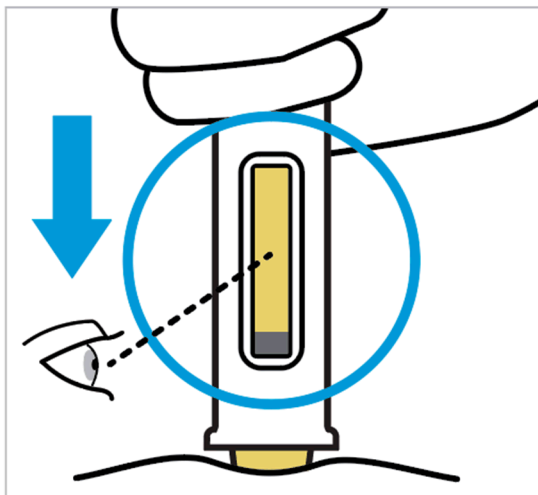
Τοποθετήστε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας απευθείας πάνω στη θέση της ένεσης με το κίτρινο προστατευτικό της βελόνας πάνω στο δέρμα και το παράθυρο παρατήρησης να βλέπει προς εσάς.

Πιέστε προς τα κάτω την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και συνεχίστε να την πιέζετε πάνω στο δέρμα.

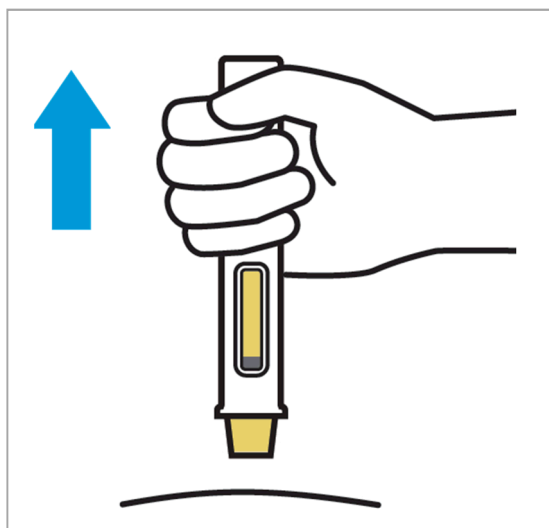
Θα ακούσετε το πρώτο κλικ.



Συνεχίστε να πιέζετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας σταθερά πάνω στο δέρμα για περίπου 10 δευτερόλεπτα, μέχρι να ακούσετε ένα δεύτερο κλικ
Έχετε σχεδόν τελειώσει.



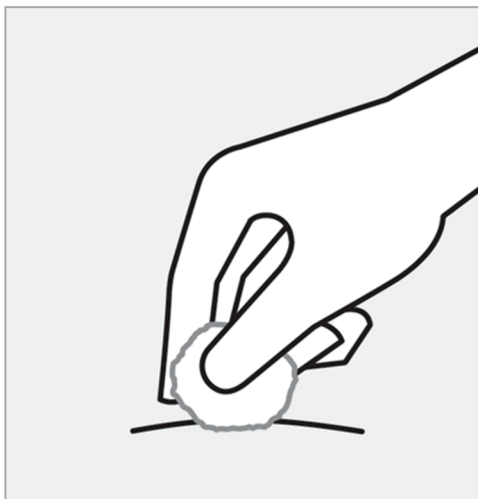
Συνεχίστε να πιέζετε πάνω στο δέρμα και επιβεβαιώστε ότι η ένεση ολοκληρώθηκε
Η ένεση έχει ολοκληρωθεί όταν η ράβδος του εμβόλου σταματά να κινείται και γεμίζει το παράθυρο παρατήρησης.



Σηκώστε τη συσκευή προς τα πάνω

Εάν η συνταγογραφούμενη δόση σας απαιτεί δύο ενέσεις, επαναλάβετε τα Βήματα 2 έως 4 με τη δεύτερη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

4. Μετά την ένεσή σας



Ελέγξτε τη θέση της ένεσης

Ενδέχεται να παρατηρήσετε μια μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Με ένα βαμβάκι ή επίθεμα γάζας πιέστε απαλά πάνω από τη θέση της ένεσης έως ότου σταματήσει η αιμορραγία.

Μην τρίβετε τη θέση της ένεσης. Εάν χρειαστεί, καλύψτε τη θέση της ένεσης με έναν επίδεσμο. Η ένεσή σας έχει πλέον ολοκληρωθεί!



Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και το πώμα

Αμέσως μετά τη χρήση απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας και το πώμα σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Όταν ο περιέκτης γεμίσει, απορρίψτε τον σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του νοσοκόμου σας.

Μην πετάτε (απορρίπτετε) την προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας στα οικιακά απορρίμματα.

Μην ανακυκλώνετε τον περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση guselkumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tremfya και ποια είναι η χρήση του

Το Tremfya περιέχει τη δραστική ουσία guselkumab, η οποία είναι ένας τύπος πρωτεΐνης που ονομάζεται μονοκλωνικό αντίσωμα.

Το φάρμακο αυτό δρα αναστέλλοντας τη δράση μίας πρωτεΐνης που ονομάζεται IL-23, η οποία υπάρχει σε αυξημένα επίπεδα στα άτομα με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή ελκώδη κολίτιδα, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στην ελκώδη κολίτιδα μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων των κοπράνων με αίμα, της επιτακτικής ανάγκης για κένωση και του αριθμού των κενώσεων, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

Νόσος του Crohn

Το Tremfya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn, μια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, θα σας δοθούν πρώτα άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί το Tremfya.

Η χρήση του Tremfya στη νόσο του Crohn μπορεί να σας ωφελήσει μειώνοντας τα σημεία και συμπτώματα της νόσου, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας, του κοιλιακού πόνου και της φλεγμονής στην εσωτερική επένδυση του εντέρου σας. Αυτές οι επιδράσεις μπορούν να βελτιώσουν

την ικανότητά σας να εκτελείτε τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες και να μειώσουν την κόπωση.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Μην χρησιμοποιήσετε το Tremfya

- σε περίπτωση αλλεργίας στο guselkumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.
- εάν έχετε μια ενεργή λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένης της ενεργούς φυματίωσης.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya:

- εάν λαμβάνετε θεραπεία για μια λοίμωξη,
- εάν έχετε μια λοίμωξη που δεν υποχωρεί ή εξακολουθεί να επανεμφανίζεται,
- εάν έχετε φυματίωση ή ήρθατε σε στενή επαφή με κάποιο άτομο που έχει φυματίωση,
- εάν πιστεύετε ότι έχετε λοίμωξη ή έχετε συμπτώματα λοίμωξης (βλ. παρακάτω «Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις»),
- εάν έχετε πρόσφατα εμβολιαστεί ή εάν πρόκειται να εμβολιαστείτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Tremfya.

Αν δεν είστε σίγουροι αν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Πριν ξεκινήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενόσω το χρησιμοποιείτε ενδέχεται να χρειαστεί να υποβάλλετε σε εξετάσεις αίματος, για να ελεγχθεί εάν έχετε υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων, σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ενδέχεται να εμφανιστούν πιο συχνά στους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 4 εβδομάδες σε σύγκριση με τους ασθενείς που λαμβάνουν Tremfya κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya», στην παράγραφο 3).

Επαγρυπνείτε για λοιμώξεις και αλλεργικές αντιδράσεις

Το Tremfya μπορεί δυνητικά να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να επαγρυπνείτε για σημεία αυτών των καταστάσεων ενόσω λαμβάνετε το Tremfya.

Τα σημεία ή συμπτώματα των λοιμώξεων μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό ή συμπτώματα που ομοιάζουν με γρίπη, πόνο στους μύες, βήχα, δύσπνοια, αίσθημα καύσου κατά την ούρηση ή πιο συχνή ούρηση από ό,τι συνήθως, αίμα στα φλέγματα (βλέννα), απώλεια σωματικού βάρους, διάρροια ή πόνο του στομάχου, ζεστό, ερυθρό ή επώδυνο δέρμα ή πληγές στο σώμα σας.

Σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις έχουν παρουσιαστεί με το Tremfya. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, χειλιών, στόματος, γλώσσας ή λάρυγγα, δυσκολία στην κατάποση ή την αναπνοή, τάση για λιποθυμία ή ζάλη, ή κνίδωση (βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4).

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε **αμέσως** ιατρική βοήθεια εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία που υποδηλώνουν πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή λοίμωξη.

Παιδιά και έφηβοι

Μη χορηγείτε αυτό το φάρμακο σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Tremfya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.
- εάν υποβληθήκατε πρόσφατα σε εμβολιασμό ή πρόκειται να εμβολιαστείτε. Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς) κατά τη διάρκεια της χρήσης του Tremfya.

Κύηση και θηλασμός

- Το Tremfya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης, καθώς οι επιδράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες δεν είναι γνωστές. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε επαρκή αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε το Tremfya και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του Tremfya. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε. Θα αποφασίσετε από κοινού με τον γιατρό σας εάν θα θηλάσετε ή θα χρησιμοποιήσετε το Tremfya.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tremfya δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Tremfya περιέχει πολυσорβικό 80

Αυτό το φάρμακο περιέχει 10 mg πολυσорβικού 80 σε κάθε φιαλίδιο, που ισοδυναμούν με 0,5 mg/ml. Τα πολυσорβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

Το Tremfya περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Ωστόσο, πριν σας δοθεί το Tremfya, αναμειγνύεται με ένα διάλυμα το οποίο περιέχει νάτριο. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν βρίσκεστε σε δίαιτα χαμηλής πρόσληψης άλατος.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Το Tremfya προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της ελκώδους κολίτιδας και της νόσου του Crohn.

Πόσο Tremfya χορηγείται και για πόσο καιρό

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για πόσο καιρό πρέπει να χρησιμοποιείτε το Tremfya.

Ελκώδης κολίτιδα

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Νόσος του Crohn

Έναρξη θεραπείας:

Η έναρξη της θεραπείας μπορεί να γίνει είτε με ενδοφλέβια έγχυση είτε με υποδόρια χορήγηση:

- Ενδοφλέβια έγχυση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 200 mg και θα χορηγηθεί από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας με ενδοφλέβια έγχυση (στάγδην χορήγηση σε μια φλέβα του βραχίονά σας). Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.
- Υποδόρια χορήγηση: Η πρώτη δόση του Tremfya είναι 400 mg και θα χορηγηθεί κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση) σε διαφορετικές περιοχές του σώματος. Μετά την πρώτη δόση, θα λάβετε μια δεύτερη δόση 4 εβδομάδες αργότερα και εν συνεχεία μια τρίτη δόση μετά από άλλες 4 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης:

Μια δόση συντήρησης του Tremfya θα χορηγηθεί μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα (υποδόρια ένεση), είτε των 100 mg είτε των 200 mg. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια δόση συντήρησης θα λάβετε:

- Μια δόση των 100 mg θα χορηγηθεί 8 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας, και εν συνεχεία κάθε 8 εβδομάδες.
- Μια δόση των 200 mg θα χορηγηθεί 4 εβδομάδες μετά την τρίτη δόση έναρξης θεραπείας και εν συνεχεία κάθε 4 εβδομάδες.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική

Εάν έχετε λάβει μεγαλύτερη δόση Tremfya από την κανονική ή εάν η δόση έχει χορηγηθεί νωρίτερα από ό,τι έχει συνταγογραφηθεί, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Tremfya

Εάν ξεχάσατε να χορηγήσετε την ένεση μιας δόσης Tremfya, ενημερώστε τον γιατρό σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya

Δεν θα πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Tremfya χωρίς προηγουμένως να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας. Εάν σταματήσετε τη θεραπεία, τα συμπτώματά σας ενδέχεται να επανεμφανιστούν.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Tremfya και ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πιθανή σοβαρή αλλεργική αντίδραση (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 1.000 άτομα) - τα σημεία ή συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λάρυγγα
- έντονο κνησμό στο δέρμα, με ερυθρό εξάνθημα ή εξογκώματα
- τάση για λιποθυμία, χαμηλή αρτηριακή πίεση ή ζάλη

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Όλες οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες έως μέτριες. Εάν οποιαδήποτε από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες γίνει σοβαρή, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- πόνος των αρθρώσεων (αρθραλγία)
- διάρροια
- αυξημένο επίπεδο των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- δερματικό εξάνθημα
- ερυθρότητα, ερεθισμός ή άλγος στη θέση της ένεσης

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- μειωμένος αριθμός ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται ουδετερόφιλα
- λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα
- μυκητιασική λοίμωξη του δέρματος, για παράδειγμα ανάμεσα στα δάκτυλα των ποδιών (π.χ. πόδι του αθλητή)
- στομαχική γρίπη (γαστρεντερίτιδα)
- κνίδωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα)

- αλλεργική αντίδραση

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tremfya

Το Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική και οι ασθενείς δεν χρειάζεται να το φυλάξουν ή να το χειριστούν.

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο εξωτερικό κουτί μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C). Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Μη χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι είναι θολό ή αποχρωματισμένο ή περιέχει μεγάλα σωματίδια.

Αυτό το φάρμακο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tremfya

- Η δραστική ουσία είναι το guselkumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg guselkumab σε 20 ml διαλύματος.
- Τα άλλα συστατικά είναι διωδρικό δινατριούχο άλας του EDTA, ιστιδίνη, ιστιδίνη μονοϋδροχλωρική μονοϋδρική, μεθειονίνη, πολυσορβικό 80 (E433), σακχαρόζη και ύδωρ για ενέσιμα (βλ. παράγραφο 2 «Το Tremfya περιέχει πολυσορβικό 80»).

Εμφάνιση του Tremfya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Tremfya είναι διαυγές, άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο διάλυμα προς έγχυση.

Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.



Tremfya 200 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
guselkumab

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) Φιαλίδιο για Ενδοφλέβια Έγχυση

Το Tremfya διάλυμα προς ενδοφλέβια έγχυση πρέπει να αραιώνεται, να προετοιμάζεται και να εγχέεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Πριν από τη χορήγηση, εξετάστε οπτικά το Tremfya για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Το Tremfya είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο διάλυμα που ενδέχεται να περιέχει μικρά, ημιδιαφανή σωματίδια. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν το υγρό περιέχει μεγάλα σωματίδια, είναι αποχρωματισμένο ή θολό.

Οδηγίες Αραίωσης και Χορήγησης

Προσθέστε το Tremfya σε ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, ως εξής:

1. Από τον ασκό έγχυσης των 250 ml, αφαιρέστε και στη συνέχεια απορρίψτε όγκο 20 ml του Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, που είναι ίσος με τον όγκο του Tremfya που θα προστεθεί.
2. Από το φιαλίδιο αφαιρέστε 20 ml Tremfya και προσθέστε το στον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης των 250 ml Ενέσιμου Χλωριούχου Νατρίου 0,9%, για τελική συγκέντρωση 0,8 mg/ml. Αναμίξτε απαλά το αραιωμένο διάλυμα. Απορρίψτε το φιαλίδιο με το τυχόν υπολειπόμενο διάλυμα.
3. Πριν από τη χορήγηση, ελέγξτε οπτικά το αραιωμένο διάλυμα για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό. Εγχύστε το αραιωμένο διάλυμα για μια περίοδο τουλάχιστον μίας ώρας.
4. Χρησιμοποιείτε μόνο σετ έγχυσης με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής σύνδεσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα).
5. Μην εγχέετε το Tremfya ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.
6. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες διατάξεις.