

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 45 mg/0,45 ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 45 mg guselkumabi (*guselkumabum*) 0,45 ml lahuses. 1 ml lahust sisaldab 100 mg guselkumabi.

Ühest pen-süstlist saab manustada 0,1 ml kuni 0,45 ml lahust (vastab 10 mg kuni 45 mg guselkumabile) 0,05 ml intervallidega.

Guselkumab on hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 lambda (IgG1λ) monoklonaalne antikeha (mAb).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Ravim sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik) pen-süstlis (VarioJect)

Lahus on selge ja värvitu kuni helekollane ning võib sisaldada väikses koguses väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi; lahuse pH sihtväärtus 5,8 ja ligikaudne osmolaarsus 367,5 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas lastel

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks vähemalt 6 aasta vanustel lastel ja noorukitel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

See ravimpreparaat on ette nähtud kasutamiseks arsti juhtimise ja järelevalve all, kes on kogenud naastulise psoriaasi diagnoosimises ja ravis.

Annustamine

45 mg/0,45 ml pen-süstel on mõeldud 6-aastastele ja vanematele lastele kehakaaluga alla 40 kg. Üks pen-süstel on ühekordseks kasutamiseks ühel patsiendil ja tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Naastuline psoriaas lastel ja noorukitel (6...17-aastased)

Lapsed alates 6 aasta vanusest kehakaaluga alla 40 kg

Alljärgnevas tabelis 1 on esitatud soovitatav annus maksimaalse annuseni 45 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena 0-nädalal ja 4. nädalal, seejärel säilitusannustena iga 8 nädala järel.

Tabel 1. Guselkumabi subkutaansete süstete soovitatav annus lastel kehakaaluga alla 40 kg

Kehakaal (kg) (annustamise ajal)	Annus (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

Lapsed alates 6 aasta vanusest kehakaaluga 40 kg või enam

Lastele kehakaaluga vähemalt 40 kg on saadaval 100 mg süstel. Annustamise ja manustamisviisi kohta vt Tremfya 100 mg süstli ravimi omaduste kokkuvõtte, lõik 4.2.

Lastel, kellel pärast 24-nädalast ravi ei täheldata mingit ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb jätkata annustamist tavapärasel raviskeemis ette nähtud ajal.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustus

Tremfya't ei ole nendes patsiendirühmades uuritud. Üldiselt ei ole nende seisundite puhul oodata erilist mõju monoklonaalsete antikehade farmakokineetikale ning annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Lisateavet guselkumabi eliminatsiooni kohta vt lõik 5.2.

Lapsed

Tremfya ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanne. Võimalusel tuleb vältida süstimist kohtadesse, kus nahal on psoriaatiline lööve.

Tremfya ei ole mõeldud isemanustamiseks lastele. Pärast õige subkutaanse süste tehnika omandamist võib hooldaja Tremfya't ise süstida, kui arst leiab, et see on asjakohane. Siiski peab arst tagama patsientide sobiva meditsiinilise jälgimise. Hooldajaid tuleb juhendada, et nad süstiksid määratud koguse lahust vastavalt ravimi karpi lisatud infolehele „Kasutusjuhend“.

Juhised ravimpreparaadi ettevalmistamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt olulised aktiivsed infektsioonid (nt aktiivne tuberkuloos, vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Guselkumab võib suurendada infektsiooniriski. Ravi ei tohi alustada, kui patsiendil on mis tahes kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon, seni kuni infektsioon on taandunud või adekvaatselt ravitud.

Guselkumabiga ravi saavaid patsiente tuleb teavitada, et nad peavad pöörduma abi saamiseks arsti poole, kui neil tekivad kliiniliselt olulise kroonilise või ägeda infektsiooni nähud või sümptomid. Kui patsiendil areneb kliiniliselt oluline või tõsine infektsioon või ta ei allu standardsele ravile, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ravi katkestada, kuni infektsioon on taandunud.

Ravieelne tuberkuloosiuuring

Enne ravi alustamist peab patsiente uurima tuberkuloosi (Tb) infektsiooni suhtes. Patsiente, kes saavad ravi guselkumabiga, tuleb jälgida aktiivse Tb nähtude ja sümptomite suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi. Patsientidel, kellel on eelnevas anamneesis latentne või aktiivne Tb ning ei ole võimalik kinnitada adekvaatse ravikuuri läbimist, tuleb enne ravi alustamist kaaluda Tb-vastast ravi.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Mõned tõsised ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid mitu päeva pärast guselkumabiga ravi saamist, sh urtikaaria ja düspnoe juhud. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni esinemisel tuleb otsekohe katkestada guselkumabi manustamine ja rakendada sobivat ravi.

Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemised

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes täheldati guselkumabiga iga 4 nädala järel ravitud patsientidel maksaensüümide aktiivsuse suurenemist sagedamini kui guselkumabiga iga 8 nädala järel ravitud või platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Immuniseerimised

Enne ravi alustamist peab kaaluma kõigi vajalike eakohaste immuniseerimiste teostamist vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhiste. Patsientidele, keda ravitakse guselkumabiga, ei tohi samaaegselt manustada elusvaktsiine. Puuduvad andmed immuunvastuse kohta elus- või inaktiveeritud vaktsiinidele.

Enne elusviirus- või elusbaktervaktsiiniga immuniseerimist tuleb ravi katkestada vähemalt 12 nädalaks pärast viimase annuse manustamist ning ravi võib jätkata vähemalt 2 nädala möödumisel vaktsineerimisest. Ravi määravad arstid peavad tutvuma konkreetse vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõttega, et saada lisateavet ja juhiseid immunosuppressantide samaaegse kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed CYP450 substraatidega

Ühes I faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel ei olnud muutused midasolaami, S-varfariini, omeprasooli, dekstrometorfaani ja kofeiini süsteemsetes ekspositsioonides (C_{max} ja AUC_{inf}) pärast guselkumabi ühekordset annustamist kliiniliselt olulised, mis viitab sellele, et koostoimed guselkumabi ja erinevate CYP ensüümide substraatide (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6 ja CYP1A2) vahel on ebatõenäolised. Puudub vajadus annuse kohandamiseks guselkumabi manustamisel koos CYP450 substraatidega.

Samaaegne immunosupressiivne ravi või valgusravi

Psoriaasi uuringutes ei ole uuritud guselkumabi ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis immunosupressantidega, sh bioloogiliste ravimite või valgusraviga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast ravi.

Rasedus

Guselkumabi kasutamise kohta raseduse ajal on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on parem vältida Tremfya kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

On teadmata, kas guselkumab eritub inimese rinnapiima. Teadaolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimese paari sünnitusjärgse päeva jooksul ning seejärel väheneb nende hulk kiiresti väikeste kontsentratsioonideni; seega ei saa sel perioodil välistada riski rinnapiimaga toidetavale lapsele. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või loobuda ravist Tremfya'ga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Teave guselkumabi eritumise kohta loomade (makaagid) piima: vt lõik 5.3.

Fertiilsus

Guselkumabi mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tremfya ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimena hingamisteede infektsioonidest (ligikaudu 8%-l patsientidest haavandilise koliidi uuringutes, 11%-l patsientidest Crohni tõve uuringutes ja 15%-l patsientidest psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes).

Tremfya'ga ravitud patsientide üldised ohutusprofiilid on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on loetletud kõrvaltoimed, mis esinesid psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve kliinilistes uuringutes, samuti turuletulekujärgse kogemuse jooksul teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmist kokkuleppelist jaotust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata

olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Herpes simplex</i> infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Tinea</i> infektsioonid (jalaseen)
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus
	Harv	Anafülaksia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Süstekoha reaktsioonid
Uuringud	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide arvu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena suurenenud transaminaaside aktiivsusest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, hüpertransaminaseemia) guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (8,6% iga 4 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas ja 8,3% iga 8 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas) kui platseeborühmas (4,6%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena transaminaaside suurenenud aktiivsusest (vt eespool) 12,9% patsientidest iga 4 nädala järel ravi saanud rühmas ja 11,7% patsientidest iga 8 nädala järel ravi saanud rühmas.

Laboratoorsete hinnangute põhjal jäi enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemistest (ALAT ja ASAT) $\leq 3 \times$ normi ülempiiri (ULN, *upper limit of normal*) piiridesse. Transaminaaside aktiivsuse suurenemised vahemikus > 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN ja $> 5 \times$ ULN olid väikse esinemissagedusega, esinedes palju tihedamini guselkumabi iga 4 nädala järel saanud rühmas kui guselkumabi iga 8 nädala järel saanud rühmas (tabel 3). Sarnast esinemissageduste mustrit raskuse ja ravirühmade järgi täheldati 2-aastase III faasi psoriaatilise artriidi kliinilise uuringu lõpuni.

Tabel 3. Transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientide esinemissagedus algtaseme järgselt kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus

	24. nädalani ^a			1. aastani ^b	
	Platseebo n=370 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c
ALAT					
> 1 kuni $\leq 3 \times$ ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%

> 5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
> 1 kuni ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 kuni ≤ 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 platseebokontrolliga periood.

^b siia ei kuulu patsiendid, kes olid randomiseeritud saama algselt platseebot ja viidi üle guselkumabile.

^c patsientide arv, kellel oli ajavahemiku jooksul vähemalt ühel korral tehtud uuringu alustamisele järgnev spetsiifiliste laboriuuringute hindamine.

Psoriaasi kliinilistes uuringutes oli transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ühe aasta jooksul patsientidel, kes said guselkumabi annuse iga 8 nädala järel, sarnane sellega, mida täheldati iga 8 nädala järel guselkumabi annuse saanud patsientidel psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes. 5 aasta jooksul transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ei suurenenud pärast üheaastast ravi guselkumabiga. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemisi olid ≤ 3 x ULN.

Enamikul juhtudel oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati platseebokontrolliga sissejuhatava perioodi (nädalad 0...12) jooksul kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) sagedamini guselkumabiga ravi saanute rühmas (1,7%-l patsientidest) kui platseeborühmas (0,6%-l patsientidest). Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni kõrvalekalle ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) 3,4%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 4,1%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 2,4%-ga platseeborühmas.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsis oli tehtud laboratoorsete hindamiste alusel ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise esinemissagedus väiksem võrreldes sellega, mida täheldati psoriaatilise artriidi III faasi kliinilistes uuringutes. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati guselkumabiga ravi saanud patsientidel platseebokontrolliga perioodil (12. nädal) ALAT-i (< 1%-l patsientidest) ja ASAT-i (< 1%-l patsientidest) aktiivsuse suurenemisest ≥ 3 x ULN. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest ≥ 3 x ULN 2,7%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 2,6%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas. Enamikul juhtudest oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Neutrofiilide arvu vähenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (0,9%) kui platseeborühmas (0%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest 0,9% guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Enamikul juhtudel oli neutrofiilide arvu vähenemine veres kerge ja mööduv, sellega ei kaasnenud infektsiooni ja see ei põhjustanud ravi katkestamist.

Gastroenteriit

Kahes III faasi psoriaasi kliinilises uuringus esines platseebokontrolliga perioodi jooksul gastroenteriiti sagedamini guselkumabi ravirühmas (1,1%) võrreldes platseeboga (0,7%). 264. nädalaks teatati gastroenteriidist 5,8% kõigist guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Gastroenteriit oli kõrvaltoimena vähetõsine ega põhjustanud guselkumabiga ravi katkestamist kuni 264. nädalani. Gastroenteriidi esinemise määrad, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul olid sarnased neile, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Süstekoha reaktsioonid

Kahes psoriaasi III faasi kliinilises uuringus seostati 48 nädala jooksul 0,7% guselkumabi süstetest ja 0,3% platseebo süstetest süstekoha reaktsioonidega. 264. nädalaks seostati 0,4% guselkumabi süstetest süstekoha reaktsioonidega. Süstekoha reaktsioonid olid raskusastmelt üldiselt kerged kuni mõõdukad; ükski neist ei olnud tõsine ja üks viis guselkumabiga ravi katkestamiseni.

Kahes psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus oli patsientide arv, kellel oli 24. nädalaks teatatud ühest või enamast süstekoha reaktsioonist, väike ja vaid veidi suurem guselkumabi rühmades kui platseeborühmas; 5 (1,3%) patsienti iga 8 nädala järel guselkumabi saanud rühmas, 4 (1,1%) patsienti iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmas ja 1 (0,3%) patsient platseeborühmas. Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes lõpetas üks patsient ravi guselkumabiga süstekoha reaktsiooni tõttu platseebokontrolliga perioodi jooksul. Esimese aasta jooksul olid ühest või enamast süstekoha reaktsioonist teatanud patsientide osakaalud iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmades vastavalt 1,6% ja 2,4%. Kokkuvõtteks oli süstekoha reaktsioonidega seotud infektsioonide, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul, esinemise määr sarnane sellega, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Haavandilise koliidi säilitusravi III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 44. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7,9% (2,5% süstetest) subkutaanset guselkumabi 200 mg iga 4 nädala järel manustanute rühmas (200 mg guselkumabi manustati kahe 100 mg süstena haavandilise koliidi III faasi säilitusravi kliinilises uuringus), aga subkutaanset guselkumabi 100 mg iga 8 nädala järel manustanute rühmas süstekoha reaktsioonidest ei teatatud. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliinilistes uuringutes oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 4,1% (0,8% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 1,4% (0,6% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstet iga 8 nädala järel. Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged, ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7% (1,3% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 4,3% (0,7% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstet iga 8 nädala järel. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged; ükski ei olnud tõsine.

Immunogeensus

Guselkumabi immunogeensusust hinnati tundliku ja ravimtolerantse immuunuuringuga.

Psoriaasiga ja psoriaatilise artriidiga patsientide II ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 52-nädalase ravi jooksul 5%-l ($n = 145$) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 8%-l ($n = 12$) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,4%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Psoriaasiga patsientide III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 264-nädalase ravi jooksul ligikaudu 15%-l guselkumabiga ravitud

patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 5%-l esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,76%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

III faasi laste uuringus tekkisid ravimivastased antikehad kuni 44.-nädalase ravi jooksul 18%-l (n = 21) guselkumabiga ravitud psoriaasiga lastest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ei esinenud ühelgi antikehasid, mida sai liigitada neutraliseerivateks. Guselkumabivastaseid antikehi ei seostatud muutustega farmakokineetikas või kliinilises efektiivsuses ega süstekoha reaktsioonide arenemisega, kuid guselkumabivastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide arv on liiga väike, et teha kindlaid järeldusi selle mõju kohta guselkumabi efektiivsusele ja ohutusele.

Intravenoosset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 56.-nädalase ravi jooksul ligikaudu 12%-l (n = 58) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 16%-l (n = 9) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 2%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Crohni tõvega patsientide, kes said intravenoosset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48.-nädalase ravi jooksul ligikaudu 5%-l (n = 30) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 7%-l (n = 2) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,3%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Crohni tõvega patsientide, kes said subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, III faasi uuringu analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48.-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l (n = 24) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest 13%-l (n = 3) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Lapsed

Naastuline psoriaas

Guselkumabi ohutust hinnati III faasi platseebo- ja aktiivse kontrolliga uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga lastel. Selles kliinilises uuringus hinnati ohutust kuni 52.-nädalase ravi jooksul 120 patsiendil vanuses 6 kuni 17 aastat. Guselkumabi subkutaanse süste ohutusprofiil 6 kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel, kasutades 45 mg/0,45 ml pen-süstlit või 100 mg süstlit, oli kooskõlas täiskasvanute naastulise psoriaasi uuringutes teatatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ühe annustamisviisi käigus manustatud guselkumabi intravenoosseid kuni 1200 mg annuseid ja subkutaanseid kuni 400 mg annuseid, ilma et oleks esinenud annust piiravat toksilisust. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete mis tahes nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe manustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC16.

Toimemehhanism

Guselkumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub antigeeni seondumiskohtade kaudu selektiivselt interleukiin 23 (IL-23) valguga kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. IL-23 on tsütokiin, mis osaleb põletiku- ja immuunvastustes. Blokeerides IL-23 seondumise vastavate retseptoritega, inhibeerib guselkumab IL-23-vahendatud rakusignaale ja proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemist.

Naastulise psoriaasiga patsientide nahas on IL-23 tase tõusnud. *In vitro* mudelites on näidatud, et guselkumab inhibeerib IL-23 bioaktiivsust, blokeerides selle kontakti raku pinnal asuva IL-23 retseptoriga, peatades IL-23 poolt vahendatud signaliseerimist, aktiveerimist ja tsütokiini kaskaade. Guselkumab avaldab kliinilist toimet naastulisele psoriaasile ja psoriaatilisele artriidile tänu IL-23 tsütokiini radade blokeerimisele.

On tõestatud, et Fc-gamma retseptor 1 (CD64) ekspresseerivad müeloidrakud on psoriaasi korral IL-23 peamine allikas põletikulises koes. *In vitro* on näidatud, et guselkumab blokeerib IL-23 ja seondub CD64-ga. Need tulemused näitavad, et guselkumab suudab põletiku korral neutraliseerida IL-23 rakutasandil.

Farmakodünaamilised toimed

Ühes I faasi uuringus andis guselkumabiga ravi tulemuseks IL-23/Th17 raja geenide ekspressiooni ja psoriaasiga seotud geeni ekspressiooni profiilide vähenemise, nagu on tõestatud naastulise psoriaasiga patsientidelt 12. nädalal saadud kahjustatud naha biopsiate mRNA analüüsil võrreldes ravieelsega. Sellesamas I faasi uuringus paranesid 12. nädalaks guselkumabiga ravi tulemusel psoriaasi histoloogilised mõõdikud, mis hõlmasid epidermise paksuse vähenemist ja T-rakkude esinemistihedust. Lisaks täheldati naastulise psoriaasi II ja III faasi uuringutes guselkumabiga ravitud patsientidel seerumis IL-17A, IL-17F ja IL-22 tasemete langust võrreldes platseeboga. Need tulemused on kooskõlas kliinilise kasuga, mida täheldati naastulise psoriaasi ravimisel guselkumabiga.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel olid III faasi uuringutes akuutse faasi C-reaktiivse valgu tasemed seerumis, seerumi amüloid A ja IL-6 ning Th17 efektor-tsütokiinide IL-17A, IL-17F ja IL-22 algtasemed suurenenud. Guselkumab vähendas nende valkude taset 4 nädala jooksul alates ravi algusest. Võrreldes algtaseme ja ka platseeboga vähendas guselkumab nende valkude taset 24. nädalaks veelgi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrolliga III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel, kes olid valgusravi või süsteemse ravi kandidaadid.

VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

Kahes uuringus (VOYAGE 1 ja VOYAGE 2) hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja adalimumabiga 1829 täiskasvanud patsiendil. Patsiendid, kes randomiseeriti saama guselkumabi (n=825), said 100 mg 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani (VOYAGE 1) või 20. nädalani (VOYAGE 2). Patsiendid, kes randomiseeriti saama adalimumabi (n=582), said 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 1. nädalal ning seejärel 40 mg iga kahe nädala järel kuni 48. nädalani (VOYAGE 1) või 23. nädalani (VOYAGE 2). Mõlemas uuringus said platseeborühma randomiseeritud patsiendid (n=422) 100 mg guselkumabi 16. ja 20. nädalal ning

seejärel iga 8 nädala järel. Kõik uuringus VOYAGE 1 osalenud patsiendid, kaasa arvatud need, kes randomiseeriti 0-nädalal adalimumabi rühma, hakkasid 52. nädalal saama avatud ravi guselkumabiga iga 8 nädala järel. Uuringus VOYAGE 2 osalenud patsiendid, kes randomiseeriti 0-nädalal guselkumabi rühma ja kes saavutasid psoriaasi ulatuse ja raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) PASI 90 ravivastuse 28. nädalaks, randomiseeriti uuesti jätkama ravi kas guselkumabiga iga 8 nädala järel (säilitusravi) või saama platseebot (ravi ärajätmine). Ravi ärajätnud patsientidel alustati taas ravi guselkumabiga (annustati ravi taas alustamisel, 4 nädala pärast ja edasi iga 8 nädala järel), kui neil esines 28. nädalal PASI ravivastuse vähenemine vähemalt 50% võrra. 0-nädalal adalimumabi rühma randomiseeritud patsiendid, kellel puudus PASI 90 ravivastus, said guselkumabi 28. ja 32. nädalal ning edasi iga 8 nädala järel. Uuringus VOYAGE 2 hakkasid kõik patsiendid 76. nädalal saama avatud ravi guselkumabiga iga 8 nädala järel.

Ravieelsed haiguse tunnused olid ühtlased nii VOYAGE 1 kui ka 2 uuringupopulatsioonides: vastavalt haaratud kehapiindala (*body surface area*, BSA) mediaanid 22% ja 24%, ravieelse PASI skoori mediaanid 19 mõlemas uuringus, ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*dermatology quality of life index*, DLQI) skoori mediaanid 14 ja 14,5, ravieelse uurija üldhinnangu (*investigator global assessment*, IGA) skoor „raske“ 25% ja 23% patsientidest ja anamneesis psoriaatiline artriit vastavalt 19% ja 18% patsientidest.

Kõigist uuringutes VOYAGE 1 ja 2 osalenud patsientidest ei olnud eelnevalt saanud konventsionaalset süsteemset ravi ega ka bioloogilist ravi vastavalt 32% ja 29%; valgusravi oli eelnevalt saanud vastavalt 54% ja 57% ning konventsionaalset süsteemset ravi vastavalt 62% ja 64% patsientidest. Mõlemas uuringus oli 21% eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh 11% oli saanud vähemalt ühte tuumori nekroosi faktor alfa (TNF-alfa) vastast toimeainet ja ligikaudu 10% oli saanud ühte IL-12/IL-23 vastast toimeainet.

Guselkumabi efektiivsuse hindamisel lähtuti hinnangutest naha üldseisundile, paiksetele nähtudele (peanahk, labakäed ja -jalad ning küüned) ja elukvaliteedile ning patsiendi hinnangust tulemustele. Kaastulemusnäitajad uuringutes VOYAGE 1 ja 2 olid patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalaks IGA skoori „puhas“ või „minimaalne“ (IGA 0/1) ja PASI 90 ravivastuse võrreldes platseeboga (vt tabel 4).

Naha üldseisund

Guselkumabiga ravi tulemusel esines 16. nädalaks märkimisväärne paranemine haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseebo ja adalimumabiga ning võrreldes adalimumabiga 24. ja 48. nädalal. Efektiivsuse võtmetulemused esmaste ja sekundaarsete uuringu tulemusnäitajate järgi on esitatud tabelis 4 allpool.

Tabel 4. Kokkuvõte kliinilistest ravivastustest uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	Patsientide arv (%)					
		VOYAGE 1			VOYAGE 2	
	Platseebo (n=174)	guselkumab (n=329)	adalimumab (n=334)	Platseebo (n=248)	guselkumab (n=496)	adalimumab (n=248)
16. nädal						
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
24. nädal						
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
48. nädal						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-

PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses.

^b $p < 0,001$ guselkumabi ja adalimumabi võrdluses peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate puhul.

^c $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses esmaste kaastulemusnäitajate puhul.

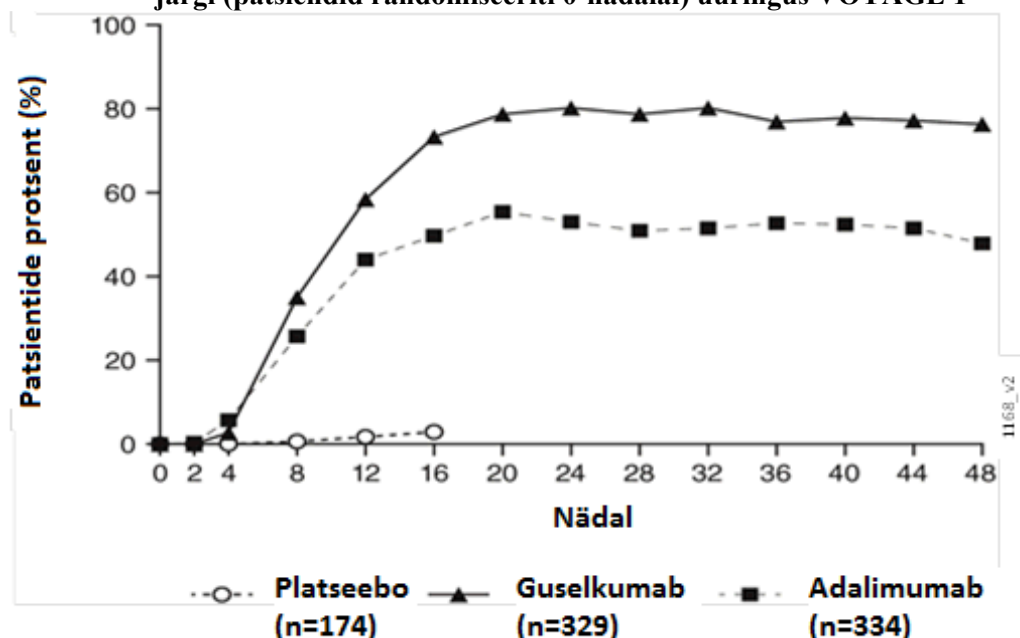
^d guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^e $p < 0,001$ guselkumabi ja adalimumabi võrdluses.

Ravivastus ajateljel

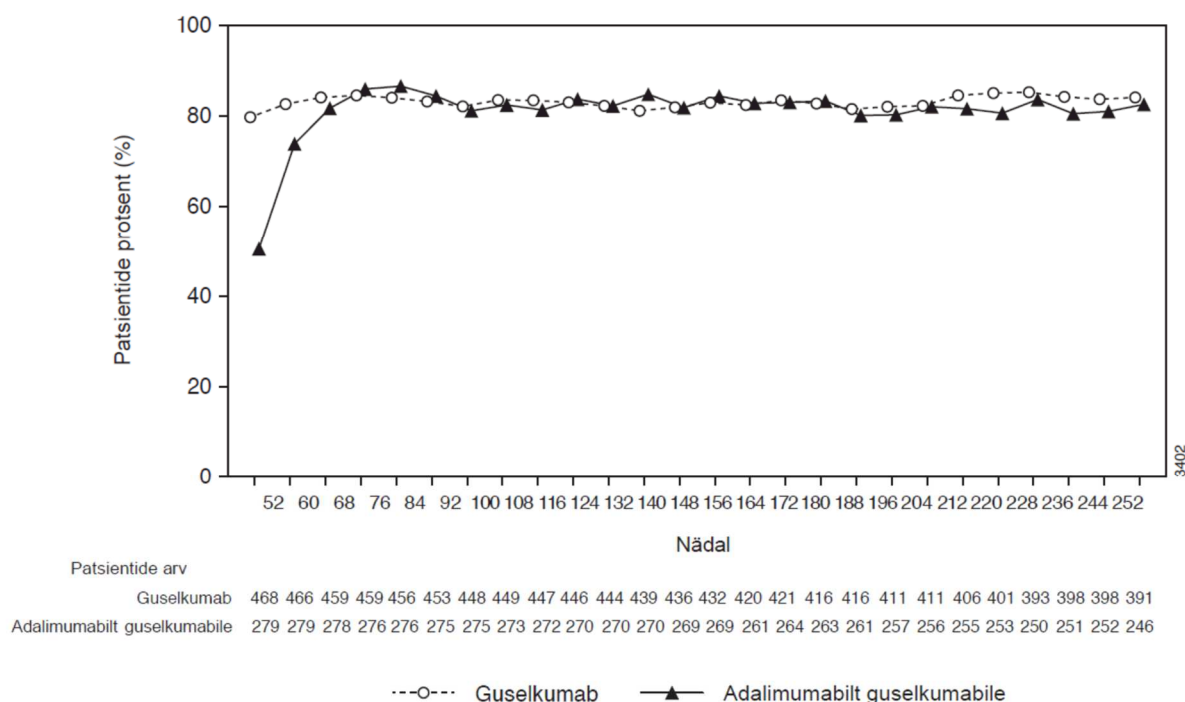
Guselkumabi puhul esines kiire toime algus koos märkimisväärselt suurema PASI paranemisprotsendiga võrreldes platseeboga juba 2. nädalal ($p < 0,001$). PASI 90 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oli arvuliselt suurem guselkumabi rühmas võrreldes adalimumabi rühmaga alates 8. nädalast ning erinevus saavutas maksimumi 20. nädala paiku (VOYAGE 1 ja 2) ning püsis 48. nädalani (VOYAGE 1) (vt joonis 1).

Joonis 1. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse 48 nädala jooksul visiitide järgi (patsiendid randomiseeriti 0-nädalal) uuringus VOYAGE 1



Uuringus VOYAGE 1 püsis guselkumabiga pidevat ravi saavatel patsientidel PASI 90 ravivastuse määr alates 52. nädalast kuni 252. nädalani. Patsientidel, kes randomiseeriti 0-nädalal adalimumabi rühma ja läksid 52. nädalal üle guselkumabile, suurenes PASI 90 ravivastuse määr alates 52. nädalast kuni 76. nädalani ja jäi seejärel püsima kuni 252. nädalani (vt joonis 2).

Joonis 2. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse, visiitide järgi uuringu VOYAGE 1 avatud faasis



Guselkumabi efektiivsust ja ohutust tõestati sõltumata vanusest, soost, rassist, kehakaalust, psoriaatiliste kahjustuste asukohast, ravieelsest PASI raskusastmest, kaasnevast psoriaatilisest artriidist ning eelnevast bioloogilisest ravist. Guselkumab oli efektiivne patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud konventsionaalset süsteemset ravi ning patsientidel, kes ei olnud varem saanud bioloogilist ravi või olid varem saanud bioloogilist ravi.

Uuringus VOYAGE 2 esines 88,6% guselkumabi säilitusravi saanud patsientidest 48. nädalal PASI 90 ravivastus võrreldes 36,8%-ga patsientidest, kes olid ravilt eemaldatud 28. nädalal ($p < 0,001$). PASI 90 ravivastuse kadumist täheldati juba 4 nädalat pärast guselkumabiga ravi ärajätmist, kusjuures aja mediaan PASI 90 ravivastuse kadumiseni oli ligikaudu 15 nädalat. 20 nädalat pärast ravi taasalusustamist toimunud hindamisel leiti, et PASI 90 ravivastuse oli uuesti saavutanud 80% ravi ärajätnud ja hiljem ravi guselkumabiga taasalustanud patsientidest.

Uuringus VOYAGE 2 saavutas 112-st adalimumabi rühma randomiseeritud patsiendist, kes ei saavutanud 28. nädalaks PASI 90 ravivastust, 66% ja 76% PASI 90 ravivastuse pärast vastavalt 20-nädalast ja 44-nädalast ravi guselkumabiga. Lisaks saavutas uuringus VOYAGE 2 95-st guselkumabi rühma randomiseeritud patsiendist, kes ei saavutanud 28. nädalaks PASI 90 ravivastust, 36% ja 41% PASI 90 ravivastuse pärast vastavalt täiendavat 20-nädalast ja 44-nädalast pidevat ravi guselkumabiga. Uusi ohutuslaseid leide adalimumabilt guselkumabile üle viidud patsientidel ei täheldatud.

Paiksed nähud

Uuringutes VOYAGE 1 ja 2 täheldati märkimisväärt paranemist peanaha, labakäte ja -jalgade ning küünte psoriaasi nähtudes (möödikuna kasutati vastavalt uurija üldhinnangut peanaha seisundile (*Scalp-specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA]), arsti üldhinnangut labakäte/-jalgade seisundile (*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA]), arsti üldhinnangut sõrmeküünte seisundile (*Fingernail Physician's Global Assessment* [f-PGA]) ja küünte psoriaasi raskusindeksit (*Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]) guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboravi saanud patsientidega 16. nädalal ($p < 0,001$, tabel 5). Guselkumabi puhul tõestati paremus võrreldes adalimumabiga peanaha ja labakäte/-jalgade psoriaasi paranemises 24. nädalal (VOYAGE 1 ja 2) ning 48. nädalal (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, välja arvatud labakäte/-jalgade psoriaas 24. nädalal [VOYAGE 2] ja 48. nädalal [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 5. Kokkuvõtte paiksete nähtude paranemisest uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Platseebo	guselkumab	adalimumab	Platseebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
16. nädal	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 (%)						
16. nädal	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 (%)						
16. nädal	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
Protsentuaalne paranemine, keskmine (SD)						
16. nädal	-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 Hõlmab ainult patsiente, kellel oli ravieelne ss-IGA, f-PGA, hf-PGA skoor ≥ 2 või ravieelne NAPSI skoor > 0 .

^b Hõlmab ainult patsiente, kes saavutasid ss-IGA ja/või hf-PGA skoori ≥ 2 -astmelise paranemise ravieelsega võrreldes.

^c $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses peamise sekundaarse tulemusnäitaja puhul.

^d guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^e $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses.

Tervisega seotud elukvaliteet/patsiendi hinnang tulemustele

Uuringutes VOYAGE 1 ja 2 esines guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühma patsientidega 16. nädalal märkimisväärselt ulatuslikum paranemine tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna dermatoloogilise elukvaliteedi indeksiga (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI]) ja patsiendi hinnangus psoriaasi sümptomitele (sügelus, valu, põletustunne, torkimistunne ja naha pingsus) ja nähtudele (naha kuivus, lõhenemine, ketendus, kõõm või helbed, punetus ja veritsused) mõõdetuna psoriaasi sümptomite ja nähtude päevikus (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary* [PSSD]) (tabel 6). Patsiendi hinnang tulemustele oli jätkuvalt paranenud 24. nädalal (VOYAGE 1 ja 2) ning 48. nädalal (VOYAGE 1). Uuringus VOYAGE 1 püsisid guselkumabiga pidevat ravi saanud patsientidel need paranemised avatud faasis kuni 252. nädalani (tabel 7).

Tabel 6. Kokkuvõtte patsiendi hinnangust tulemustele 16. nädalal uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Platseebo	guselkumab	adalimumab	Platseebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, patsiendid ravieelse skooriga	170	322	328	248	495	247
Muutus võrreldes ravieelsega, keskmine (standardhälve)						
16. nädal	-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 sümptomite skoor, patsiendid ravieelse skooriga > 0	129	248	273	198	410	200
Sümptomite skoor = 0, n (%)						
16. nädal	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD nähtude skoor, patsiendid ravieelse skooriga > 0	129	248	274	198	411	201
Nähtude skoor = 0, n (%)						
16. nädal	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses.

^b guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^c $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate puhul.

Tabel 7. Kokkuvõte patsiendi hinnangust tulemustele avatud faasis uuringus VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. nädal	156. nädal	252. nädal	76. nädal	156. nädal	252. nädal
Ravieelne DLQI skoor > 1, n	445	420	374	264	255	235
Patsiendid DLQI skooriga 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD sümptomite skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	347	327	297	227	218	200
Sümptomite skoor = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD nähtude skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	347	327	297	228	219	201
Nähtude skoor = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

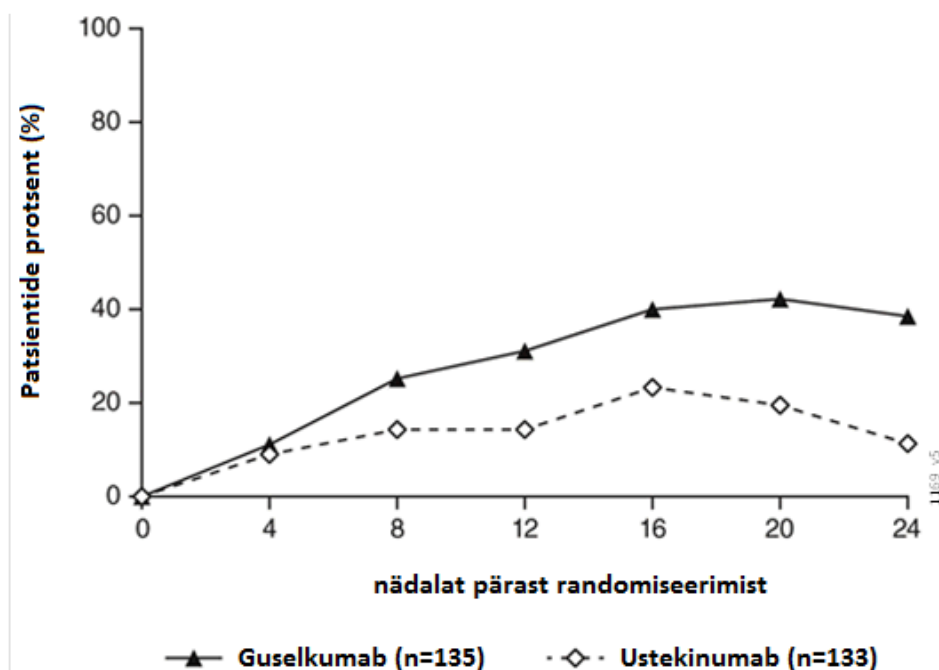
Uuringus VOYAGE 2 esines guselkumabi rühma patsientidel 16. nädalal platseeborühmast märkimisväärselt ulatuslikum paranemine ravieelsega võrreldes tervisega seotud elukvaliteedis, ärevuse ja depressiooni ja töötamise piirangute osas, mõõdetuna 36-osalise terviseuuringu lühiankeediga (*36-item Short Form [SF-36] health survey questionnaire*), haigla ärevuse ja depressiooni skaalaga (*Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]*) ning töötamise piirangute ankeediga (*Work Limitations Questionnaire [WLQ]*). Patsientidel, kes randomiseeriti 28. nädalal säilitusravi rühma, püsis nii SF-36, HADS kui ka WLQ tulemuste paranemine 48. nädalani ja avatud faasis kuni 252. nädalani.

NAVIGATE

Uuringus NAVIGATE hinnati guselkumabi efektiivsust patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust (st kes ei olnud saavutanud IGA järgi ravivastust „puhas“ või „minimaalne“, mis defineeriti kui $IGA \geq 2$) ustekinumabile 16. nädalaks. Kõik patsiendid ($n=871$) said teadlikult ustekinumabi (45 mg ≤ 100 kg ja 90 mg > 100 kg) 0-nädalal ja 4. nädalal. 16. nädalal randomiseeriti 268 patsienti, kellel oli IGA skoor ≥ 2 , kas jätkama ravi ustekinumabiga ($n=133$) iga 12 nädala järel või alustama ravi guselkumabiga ($n=135$), manustades ravimit 16. ja 20. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel. Randomiseeritud patsientide ravieelsed tunnused olid sarnased nendega, mida täheldati uuringutes VOYAGE 1 ja 2.

Pärast randomiseerimist oli esmaseks tulemusnäitajaks randomiseerimisjärgsete visiitide arv 12. kuni 24. nädalal, mil patsiendid olid saavutanud IGA skoori 0/1 ja ≥ 2 -astmelise paranemise. Patsiente uuriti neljanädalaste intervallidega kokku neljal visiidil. Nende patsientide seas, kes ei olnud randomiseerimise hetkeks saavutanud piisavat ravivastust ustekinumabile, täheldati märkimisväärselt ulatuslikumat paranemist ravi efektiivsuse osas neil patsientidel, kes viidi üle guselkumabile, võrreldes patsientidega, kes jätkasid ravi ustekinumabiga. Ajavahemikul 12...24 nädalat pärast randomiseerimist saavutasid guselkumabi rühma patsiendid IGA skoori 0/1 koos ≥ 2 -astmelise paranemisega kaks korda sagedamini, võrreldes ustekinumabiga ravitud patsientidega (vastavalt keskmiselt 1,5 vs. 0,7 visiiti, $p < 0,001$). Lisaks sellele oli 12 nädalat pärast randomiseerimist suurem osakaal guselkumabi rühma patsiente, võrreldes ustekinumabi rühma patsientidega, saavutanud IGA skoori 0/1 koos ≥ 2 -astmelise paranemisega (vastavalt 31,1% vs. 14,3%, $p = 0,001$) ja PASI 90 ravivastuse (vastavalt 48% vs. 23%, $p < 0,001$). Erinevused ravivastuse määra des guselkumabiga ja ustekinumabiga ravitud patsientidel olid märgatavad juba 4 nädalat pärast randomiseerimist (vastavalt 11,1% ja 9,0%) ja saavutasid maksimumi 24 nädalat pärast randomiseerimist (vt joonis 3). Ustekinumabilt guselkumabile üle viidud patsientidel uusi ohutusalaseid leidusid ei täheldatud.

Joonis 3. Patsientide protsent, kes saavutasid IGA skoori „puhas“ (0) või „minimaalne“ (1) ja IGA paranemise vähemalt 2 astme võrra perioodil alates 0-nädalast kuni 24. nädalani vastavalt randomiseerimisjärgsele visiidile uuringus NAVIGATE



ECLIPSE

Guselkumabi ohutust ja efektiivsust uuriti ka topeltpimedas uuringus võrdluses sekukinumabiga. Patsiendid randomiseeriti saama guselkumabi (n = 534; 100 mg 0-nädalal, 4. nädalal ja edasi iga 8 nädala järel) või sekukinumabi (n = 514; 300 mg 0-nädalal, 1., 2., 3., 4. nädalal ja edasi iga 4 nädala järel). Mõlemas ravirühmas manustati viimane annus 44. nädalal.

Ravieelsed haigustunnused vastasid mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi populatsioonile: BSA mediaan oli 20%, PASI skoori mediaan oli 18 ja 24%-l patsientidest oli raske IGA skoor.

Guselkumab osutus paremaks võrreldes sekukinumabiga, mõõdetuna esmase tulemusnäitaja PASI 90 ravivastusega 48. nädalal (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). PASI ravivastuse määrade võrdlus on esitatud tabelis 8.

Tabel 8. PASI ravivastuse määrad uuringus ECLIPSE

	Patsientide arv (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Esmane tulemusnäitaja		
PASI 90 ravivastus 48. nädalal	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Peamised teised tulemusnäitajad		
PASI 75 ravivastus nii 12. kui ka 48. nädalal	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
PASI 75 ravivastus 12. nädalal	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
PASI 90 ravivastus 12. nädalal	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
PASI 100 ravivastus 48. nädalal	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

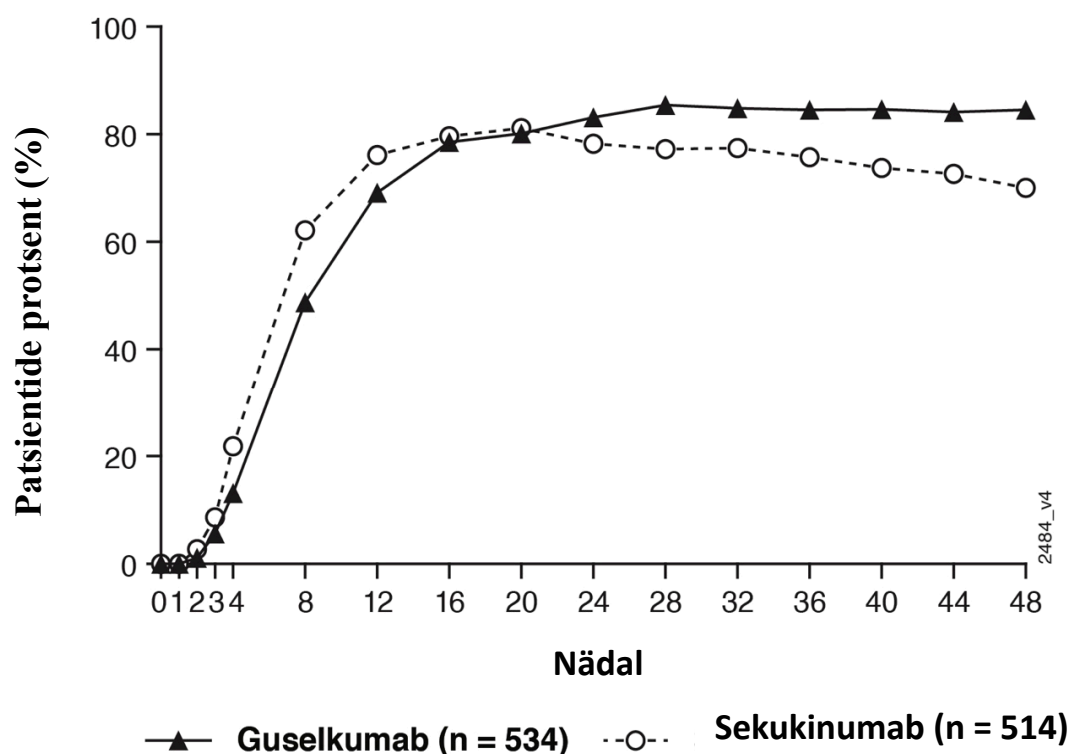
^a $p < 0,001$ paremus järgi

^b $p < 0,001$ mittehalvemuse järgi, $p = 0,062$ paremus järgi

^c ametlikku statistilist uuringut ei ole läbi viidud

Guselkumabi ja sekukinumabi PASI 90 ravivastuse määrad kuni 48. nädalani on esitatud joonisel 4.

Joonis 4. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse 48. nädalani visiitide järgi (0-nädalal randomiseeritud patsiendid) uuringus ECLIPSE



Lapsed

Naastuline psoriaas lastel

Guselkumabi ohutust ja efektiivsust hinnati ühes mitmekeskuselises randomiseeritud platseebo- ja aktiivse bioloogilise võrdlusravimi kontrolliga uuringus (PROTOSTAR) 120 lapsel ja noorukil vanuses 6 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas ja kes olid valgusravi või süsteemse ravi kandidaadid ning kelle haigus ei olnud piisavalt kontrollitud valgusravi ja/või paiksete teraapiate abil. PROTOSTAR toimus kahes osas. 1. osa hõlmas 16-nädalast randomiseeritud, platseebo- ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga perioodi, millele järgnes ravi ärajätmise ja guselkumabi korduva ravi või ravi alustamise kontrollita periood kuni 52. nädalani. 2. osa hõlmas avatud guselkumabi haru kuni 52. nädalani.

Kaasatud patsientide IGA skoor 5-punktilisel üldise haiguse raskuse skaalal oli ≥ 3 , PASI ≥ 12 ja minimaalne haaratud kehapiindala (BSA) $\geq 10\%$ ning neil oli vähemalt üks järgmistest: 1) väga paksud kolded, 2) kliiniliselt oluline näo, suguelundite või käte/jalgade haaratus, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ või 5) IGA = 4. Uuringusse ei kaasatud tilgakujulise, erütrodermilise ega pustuloosse psoriaasiga patsiente.

1. osas randomiseeriti 92 patsienti vanuses 6 kuni 17 aastat saama subkutaansete süstetena kas guselkumabi (n = 41) või platseebot (n = 25) 0-nädalal, 4. ja 12. nädalal või aktiivset bioloogilist võrdlusravimit (n = 26) üks kord nädalas. 2. osas kaasati veel 28 noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat saama subkutaansete süstetena guselkumabi 0-nädalal, 4. nädalal ja edaspidi iga 8 nädala järel. Guselkumabi rühmas said patsiendid, kelle kehakaal oli alla 70 kg, annuse 1,3 mg/kg, mis manustati 45 mg/0,45 ml pen-süstli abil, ja patsiendid, kelle kehakaal oli vähemalt 70 kg, said 100 mg, mis manustati süstli abil.

Esmased kaastulemusnäitajad olid 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja IGA skoori 0 („puhas“) või 1 („minimaalne“) saavutanud patsientide osakaal. Teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid muu hulgas 16. nädalaks PASI 90 ravivastuse, IGA skoori 0 („puhas“) või PASI 100 ravivastuse saavutanud patsientide osakaalud.

Uuringu kontrolliga osa 92 patsiendi ravieelsed demograafilised omadused olid üldiselt ravirühmade lõikes võrreldavad. Kokkuvõtteks olid 55% meessoost, 85% europiidsest rassist, keskmine kehakaal oli ligikaudu 57,3 kg ja keskmine vanus oli 12,9 aastat, kusjuures 33% patsientidest olid nooremad kui 12-aastased.

Ravieelsed haiguse omadused olid üldiselt ravirühmade lõikes võrreldavad, kusjuures ravieelne BSA mediaan oli 20%, ravieelne PASI skoori mediaan ligikaudu 17 ja ravieelne IGA skoor „raske“ 20%-l (platseebo) ja 24%-l (guselkumab) patsientidest ning psoriaatriline artrii oli anamneesis 3,3%-l patsientidest.

Naha üldseisund

Guselkumabi ravi tulemusel esines 16. nädalaks märkimisväärne paranemine haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseeboga. Efektiivsuse võtmetulemused uuringu tulemusnäitajate järgi on esitatud alljärgnevas tabelis 9.

Tabel 9. Kokkuvõtte tulemusnäitajatest 16. nädalal uuringus PROTOSTAR

	Platseebo (n = 25)	Guselkumab (n = 41)	P-väärtus
IGA skoorid „puhas“ (0) või „minimaalne“ (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	< 0,001
IGA skoor „puhas“ (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
PASI 75 ravivastusega patsiendid, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	< 0,001
PASI 90 ravivastusega patsiendid, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
PASI 100 ravivastusega patsiendid, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
CDLQI muutus võrreldes ravieelsega, LS keskmine (95% CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = laste dermatoloogilise elukvaliteedi indeks (*Children's Dermatology Life Quality Index*)

^a LS keskmine = vähimruutude keskmine

Pärast uuringu PROTOSTAR 1. osa 16-nädalast platseebokontrolliga perioodi lõpetati ravi guselkumabiga ravitud patsientidel, kes olid 16. nädalaks saavutanud PASI 90 ravivastuse. PASI 90 ravivastuse kadumist täheldati juba 12 nädalat pärast guselkumabiga ravi lõpetamist, kusjuures aja mediaan PASI 90 ravivastuse kadumiseni oli ligikaudu 24 nädalat. Neist guselkumabiga ravitud patsientidest, kellel ei õnnestunud 16. nädalaks PASI 90 ravivastust saavutada, saavutasid 72,2% patsientidest, kes jätkasid ravi guselkumabiga veel 32 nädala jooksul, 52. nädalaks PASI 75 ravivastuse ning 61,1% saavutasid 52. nädalaks PASI 90 ravivastuse.

0-nädalal platseeborühma randomiseeritud patsientidest, kellel ei saavutatud 16. nädalaks PASI 90 ravivastust ja viidi üle saama guselkumabi, saavutasid 52. nädalaks PASI 75 ja PASI 90 ravivastuse vastavalt 95,0% ja 65,0%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Lapsed

Mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6...17-aastastel lastel ja noorukitel, keda raviti guselkumabi subkutaanse süstega, kasutades 45 mg/0,45 ml pen-süstlit või 100 mg süstlit (vt lõik 4.2), saabusid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis 20. nädalaks ja need olid samas vahemikus nagu täheldatud täiskasvanutel.

Soovitava annustamisskeemiga saavutatakse naastulise psoriaasiga lastel täiskasvanutega sarnased eeldatavad guselkumabi kontsentratsioonid seerumis kogu kehakaaluvahemikus.

Täiskasvanud

Imendumine

Pärast 100 mg annuse ühekordset subkutaanset süstimist tervetele isikutele saabus guselkumabi keskmine ($\pm$ SD) maksimaalne kontsentratsioon seerumis ($C_{\max}$) $8,09 \pm 3,68$ mikrogrammi/ml ligikaudu 5,5 päeva pärast annustamist. Guselkumabi absoluutne biosaadavus pärast 100 mg annuse ühekordset subkutaanset süstimist oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 49%.

Naastulise psoriaasiga patsientidel saabus guselkumabi tasakaalukontsentratsioon seerumis 20. nädalaks pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel. Kahes III faasi uuringus naastulise psoriaasiga patsientidel olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt ($\pm$ SD) $1,15 \pm 0,73$ mikrogrammi/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala terminaalse faasi kestel (V_z) pärast ravimi ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele jäi kõigi uuringute lõikes vahemikku ligikaudu 7 kuni 10 l.

Biotransformatsioon

Guselkumabi täpset metaboolset rada ei ole kirjeldatud. Kuna guselkumab on inimese IgG mAb, degradeeritakse see eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolseid radu pidi samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Keskmine süsteemne kliirens (CL) pärast ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele jäi vahemikku 0,288 kuni 0,479 l ööpäevas kõigi uuringute lõikes. Guselkumabi keskmine poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) oli kõigi uuringute lõikes ligikaudu 17 ööpäeva tervetel isikutel ja ligikaudu 15 kuni 18 ööpäeva naastulise psoriaasiga patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et samaaegne MSPVAde, suukaudsete korikosteroidide ja csDMARDide nagu MTX kasutamine ei mõjutanud guselkumabi kliirensit.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Guselkumabi süsteemne ekspositsioon ($C_{\max}$ ja AUC) suurenes ligikaudu annusega proportsionaalselt pärast ühekordsete annuste 10 mg kuni 300 mg subkutaanset süstimist tervetele vabatahtlikele või naastulise psoriaasiga patsientidele.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Spetsiifilisi uuringuid neeru- või maksakahjustuse mõju hindamiseks guselkumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Muutumatu guselkumabi (IgG mAb) renaalne eliminatsioon on eeldatavasti vähene ega oma suurt tähtsust; samamoodi ei oma maksakahjustus eeldatavasti mõju guselkumabi kliirensile, sest IgG mAb-d elimineeritakse peamiselt intratsellulaarse katabolismi käigus. Täiskasvanute populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei olnud kreatiniini kliirensil ega maksafunktsioonil olulist mõju guselkumabi kliirensile.

Kehakaal

Guselkumabi kliirens ja jaotusruumala suurenevad koos kehakaalu suurenemisega ning kehakaaluga kuni 40 kg kasutatakse kohandatud annuseid.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsoonitoksilisuse ja pre-/postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes makaakidega oli guselkumab hästi talutav intravenoosse ja subkutaanse manustamise kasutamisel. Iganädalane subkutaanne manustamine makaakidele annuses 50 mg/kg andis tulemuseks ekspositsiooni (AUC) väärtuse, mis oli vähemalt 23-kordne võrreldes maksimaalsete kliiniliste ekspositsioonidega pärast intravenoosselt manustatud 200 mg annust. Lisaks sellele ei märgatud korduvtoksilisuse uuringute ning kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogiliste sihtuuringute jooksul makaakidel mingeid immunotoksilisi ega kardiovaskulaarset ohutust mõjutavaid farmakoloogilisi toimeid.

Histopatoloogilistel hindamistel ei esinenud preneoplastilisi muutusi loomadel, kes olid saanud ravi kuni 24 nädala jooksul, ega ka pärast 12-nädalast taastumisperioodi, mille käigus oli toimeaine seerumis tuvastatav.

Guselkumabi mutageensust ega kartsinogeensust ei ole uuritud.

Guselkumabi ei leitud makaakide rinnapiimas mõõdetuna 28. sünnijärgsel päeval.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,45 ml lahust klaasist süstlis, mis on paigutatud ühekordselt kasutatavasse pen-süstlisse, millel on automaatne nõelapiiraja ja kohandatava annuse valimist võimaldav kolb.

Tremfya on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui olete pen-süstli külmkapist välja võtnud, jätke pen-süstel karpi ja laske sellel soojeneda toatemperatuurini, oodates 30 minutit enne Tremfya süstimist. Pen-süstlit ei tohi loksutada.

Enne kasutamist on soovitatav pen-süstlit visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge, värvitu kuni helekollane ja selles võib olla veidi väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Tremfya't ei tohi kasutada, kui lahus on hägune või selle värvus on muutunud või kui selles on suuri nähtavaid osakesi.

Igasse pakendisse on lisatud infoleht „Kasutusjuhend“, milles on täpselt kirjeldatud pen-süstli ettevalmistamist ja süstimist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/012 1 pen-süstel

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. november 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 100 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 100 mg guselkumabi (*guselkumabum*) 1 ml lahuses.

Guselkumab on hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 lambda (IgG1λ) monoklonaalne antikeha (mAb).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Lahus on selge ja värvitu kuni helekollane ning võib sisaldada väikses koguses väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi; lahuse pH sihtväärtus 5,8 ja ligikaudne osmolaarsus 367,5 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

Naastuline psoriaas lastel

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks vähemalt 6 aasta vanustel lastel ja noorukitel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

Psoriaatiline artriit

Tremfya üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või ei ole seda talunud (vt lõik 5.1).

Haavandiline koliit

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

Crohni tõbi

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

See ravimpreparaat on ette nähtud kasutamiseks arsti juhtimise ja järelevalve all, kes on kogenud nende seisundite diagnoosimises ja ravis, mille puhul see on näidustatud.

Annustamine

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Soovitav annus on 100 mg subkutaanse süstena 0-nädalal ja 4. nädalal, seejärel säilitusannustena iga 8 nädala järel.

Patsientidel, kellel pärast 16-nädalast ravi ei täheldata ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Naastuline psoriaas lastel ja noorukitel (6...17-aastased)

Lapsed alates 6 aasta vanusest kehakaaluga 40 kg või enam

Soovitav annus on 100 mg subkutaanse süstena 0-nädalal ja 4. nädalal, seejärel säilitusannustena iga 8 nädala järel.

Lapsed alates 6 aasta vanusest kehakaaluga alla 40 kg

Lastele kehakaaluga alla 40 kg on saadaval 45 mg/0,45 ml pen-süstel. Annustamise ja manustamisviisi kohta vt Tremfya 45 mg/0,45 ml pen-süstli ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Lastel, kellel pärast 24-nädalast ravi ei täheldata mingit ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Psoriaatiline artriit

Soovitav annus on 100 mg subkutaanse süstena 0-nädalal ja 4. nädalal, seejärel säilitusannustena iga 8 nädala järel. Patsientide puhul, kellel on kliinilisel hinnangul suur risk liigesekahjustuse tekkeks, võib kaaluda annust 100 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel pärast 24-nädalast ravi ei täheldata mingit ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Haavandiline koliit

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). 200 mg annuse kohta vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Crohni tõbi

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). 200 mg annuse kohta vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb jätkata annustamist tavapärasel raviskeemis ette nähtud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

≥ 65-aastaste patsientide kohta on andmed piiratud ja ≥ 75-aastaste patsientide kohta on andmed väga piiratud (vt lõik 5.2).

Neeru- või maksakahjustus

Tremfya't ei ole nendes patsiendirühmades uuritud. Üldiselt ei ole nende seisundite puhul oodata erilist mõju monoklonaalsete antikehade farmakokineetikale ning annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Lisateavet guselkumabi eliminatsiooni kohta vt lõik 5.2.

Lapsed

Tremfya ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel haavandilise koliidi, Crohni tõve ning psoriaatilise artriidiga patsientidel ja alla 6-aastastel psoriaasiga patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanne. Süstekohad on kõht, reis ja õlavarre tagakülg. Tremfya't ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav, kõva, paksenenud või ketendav. Võimalusel tuleb vältida süstimist kohtadesse, kus nahal on psoriaatiline lööve.

Pärast õige subkutaanse süste tehnika omandamist võivad täiskasvanud patsiendid või hooldajad Tremfya't ise süstida, kui arst leiab, et see on asjakohane. Siiski peab arst tagama patsientide sobiva meditsiinilise jälgimise. Täiskasvanud patsiente või hooldajaid tuleb juhendada, et nad süstiksid kogu lahuse koguse vastavalt ravimi karpi lisatud infolehele „Kasutusjuhend“. Tremfya ei ole mõeldud isemanustamiseks lastele.

Juhised ravimpreparaadi ettevalmistamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt olulised aktiivsed infektsioonid (nt aktiivne tuberkuloos, vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Guselkumab võib suurendada infektsiooniriski. Ravi ei tohi alustada, kui patsiendil on mis tahes kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon, seni kuni infektsioon on taandunud või adekvaatselt ravitud.

Guselkumabiga ravi saavaid patsiente tuleb teavitada, et nad peavad pöörduma abi saamiseks arsti poole, kui neil tekivad kliiniliselt olulise kroonilise või ägeda infektsiooni nähud või sümptomid. Kui patsiendil areneb kliiniliselt oluline või tõsine infektsioon või ta ei allu standardsele ravile, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ravi katkestada, kuni infektsioon on taandunud.

Ravieelne tuberkuloosiuuring

Enne ravi alustamist peab patsiente uurima tuberkuloosi (Tb) infektsiooni suhtes. Patsiente, kes saavad ravi guselkumabiga, tuleb jälgida aktiivse Tb nähtude ja sümptomite suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi. Patsientidel, kellel on eelnevas anamneesis latentne või aktiivne Tb ning ei ole võimalik kinnitada adekvaatse ravikuuri läbimist, tuleb enne ravi alustamist kaaluda Tb-vastast ravi.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Mõned tõsised ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid mitu päeva pärast guselkumabiga ravi saamist, sh urtikaaria ja düspnoe juhud. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni esinemisel tuleb otsekohe katkestada guselkumabi manustamine ja rakendada sobivat ravi.

Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemised

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes täheldati guselkumabiga iga 4 nädala järel ravitud patsientidel maksaensüümide aktiivsuse suurenemist sagedamini kui guselkumabiga iga 8 nädala järel ravitud või platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Kui psoriaatilise artriidi korral määratakse ravi guselkumabiga iga 4 nädala järel, on soovitatav maksaensüüme kontrollida enne ravi alustamist ja edaspidi vastavalt patsiendi tavapärasele ravile. Kui täheldataksealaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist ja kahtlustatakse ravimist tingitud maksakahjustust, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni selle diagnoosi välistamiseni.

Immuniseerimised

Enne ravi alustamist peab kaaluma kõigi vajalike immuniseerimiste teostamist vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhiste. Patsientidele, keda ravitakse guselkumabiga, ei tohi samaaegselt manustada elusvaktsiine. Puuduvad andmed immuunvastuse kohta elus- või inaktiveeritud vaktsiinidele.

Enne elusviirus- või elusbaktervaksiiniga immuniseerimist tuleb ravi katkestada vähemalt 12 nädalaks pärast viimase annuse manustamist ning ravi võib jätkata vähemalt 2 nädala möödumisel vaktsineerimisest. Ravi määravad arstid peavad tutvuma konkreetse vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõttega, et saada lisateavet ja juhiseid immunosupressantide samaaegse kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed CYP450 substraatidega

Ühes I faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel ei olnud muutused pärast guselkumabi ühekordset annustamist midasolaami, S-varfariini, omeprasooli, dekstrometorfaani ja kofeiini süsteemsetes ekspositsioonides (C_{max} ja AUC_{inf}) kliiniliselt olulised, mis viitab sellele, et koostoimed guselkumabi ja erinevate CYP ensüümide substraatide (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP1A2) vahel on ebatõenäolised. Puudub vajadus annuse kohandamiseks guselkumabi manustamisel koos CYP450 substraatidega.

Samaaegne immunosupressiivne ravi või valgusravi

Psoriaasi uuringutes ei ole uuritud guselkumabi ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis immunosupressantidega, sh bioloogiliste ravimite või valgusraviga. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud immunomodulaatorite (nt asatiopriin [AZA], 6-merkaptopuriin [6-MP]) ega kortikosteroidide samaaegne kasutamine ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast ravi.

Rasedus

Guselkumabi kasutamise kohta raseduse ajal on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on parem vältida Tremfya kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

On teadmata, kas guselkumab eritub inimese rinnapiima. Teadaolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimese paari sünnitusjärgse päeva jooksul ning seejärel väheneb nende hulk kiiresti väikeste kontsentratsioonideni; seega ei saa sel perioodil välistada riski rinnapiimaga toidetavale lapsele. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või loobuda ravist Tremfya'ga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Teave guselkumabi eritumise kohta loomade (makaagid) piima: vt lõik 5.3.

Fertiilsus

Guselkumabi mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tremfya ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimena hingamisteede infektsioonidest (ligikaudu 8%-l patsientidest haavandilise koliidi uuringutes, 11%-l patsientidest Crohni tõve uuringutes ja 15%-l patsientidest psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes).

Tremfya'ga ravitud patsientide üldised ohutusprofiilid on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis esinesid psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve kliinilistes uuringutes, samuti turuletulekujärgse kogemuse jooksul teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmist kokkuleppelist jaotust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Herpes simplex</i> infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Tinea</i> infektsioonid (jalaseen)
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus
	Harv	Anafülaksia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Süstekoha reaktsioonid
Uuringud	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide arvu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena suurenenud transaminaaside aktiivsusest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse

suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, hüpertransaminaseemia) guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (8,6% iga 4 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas ja 8,3% iga 8 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas) kui platseeborühmas (4,6%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena transaminaaside suurenenud aktiivsusest (vt eespool) 12,9% patsientidest iga 4 nädala järel ravi saanud rühmas ja 11,7% patsientidest iga 8 nädala järel ravi saanud rühmas.

Laboratoorsete hinnangute põhjal jäi enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemistest (ALAT ja ASAT) $\leq 3 \times$ normi ülempiiri (ULN, *upper limit of normal*) piiridesse. Transaminaaside aktiivsuse suurenemised vahemikus > 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN ja $> 5 \times$ ULN olid väikse esinemissagedusega, esinedes palju tihedamini guselkumabi iga 4 nädala järel saanud rühmas kui guselkumabi iga 8 nädala järel saanud rühmas (tabel 2). Sarnast esinemissageduste mustrit raskuse ja ravirühmade järgi täheldati 2-aastase III faasi psoriaatilise artriidi kliinilise uuringu lõpuni.

Tabel 2. Transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientide esinemissagedus algtaseme järgselt kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus

	24. nädalani ^a			1. aastani ^b	
	Platseebo n=370 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c
ALAT					
> 1 kuni $\leq 3 \times$ ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$> 5 \times$ ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
> 1 kuni $\leq 3 \times$ ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
$> 5 \times$ ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a platseebokontrolliga periood.

^b siia ei kuulu patsiendid, kes olid randomiseeritud saama algselt platseebot ja viidi üle guselkumabile.

^c patsientide arv, kellel oli ajavahemiku jooksul vähemalt ühel korral tehtud uuringu alustamisele järgnev spetsiifiliste laboriuuringute hindamine.

Psoriaasi kliinilistes uuringutes oli transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ühe aasta jooksul patsientidel, kes said guselkumabi annuse iga 8 nädala järel, sarnane sellega, mida täheldati iga 8 nädala järel guselkumabi annuse saanud patsientidel psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes. 5 aasta jooksul transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ei suurenenud pärast üheaastast ravi guselkumabiga. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemisi olid $\leq 3 \times$ ULN.

Enamikul juhtudel oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati platseebokontrolliga sissejuhatava perioodi (nädalad 0...12) jooksul kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) sagedamini guselkumabiga ravi saanute rühmas (1,7%-l patsientidest) kui platseeborühmas (0,6%-l patsientidest). Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse

suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni kõrvalekalle ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) 3,4%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 4,1%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 2,4%-ga platseeborühmas.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsis oli tehtud laboratoorsete hindamiste alusel ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise esinemissagedus väiksem võrreldes sellega, mida täheldati psoriaatilise artriidi III faasi kliinilistes uuringutes. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati guselkumabiga ravi saanud patsientidel platseebokontrolliga perioodil (12. nädal) ALAT-i ($< 1\%$ -l patsientidest) ja ASAT-i ($< 1\%$ -l patsientidest) aktiivsuse suurenemisest $\geq 3 \times \text{ULN}$. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest $\geq 3 \times \text{ULN}$ 2,7%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 2,6%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas. Enamikul juhtudest oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Neutrofiilide arvu vähenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (0,9%) kui platseeborühmas (0%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest 0,9% guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Enamikel juhtudel oli neutrofiilide arvu vähenemine veres kerge ja mööduv, sellega ei kaasnenud infektsiooni ja see ei põhjustanud ravi katkestamist.

Gastroenteriit

Kahes III faasi psoriaasi kliinilises uuringus esines platseebokontrolliga perioodi jooksul gastroenteriiti sagedamini guselkumabi ravirühmas (1,1%) võrreldes platseeboga (0,7%). 264. nädalaks teatati gastroenteriidist 5,8% kõigist guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Gastroenteriit oli kõrvaltoimena vähetõsine ega põhjustanud guselkumabiga ravi katkestamist kuni 264. nädalani. Gastroenteriidi esinemise määrad, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul olid sarnased neile, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Süstekoha reaktsioonid

Kahes psoriaasi III faasi kliinilises uuringus seostati 48 nädala jooksul 0,7% guselkumabi süstetest ja 0,3% platseebo süstetest süstekoha reaktsioonidega. 264. nädalaks seostati 0,4% guselkumabi süstetest süstekoha reaktsioonidega. Süstekoha reaktsioonid olid raskusastmelt üldiselt kerged kuni mõõdukad; ükski neist ei olnud tõsine ja üks viis guselkumabiga ravi katkestamiseni.

Kahes psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus oli patsientide arv, kellel oli 24. nädalaks teatatud ühest või enamast süstekoha reaktsioonist, väike ja vaid veidi suurem guselkumabi rühmades kui platseeborühmas; 5 (1,3%) patsienti iga 8 nädala järel guselkumabi saanud rühmas, 4 (1,1%) patsienti iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmas ja 1 (0,3%) patsient platseeborühmas. Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes lõpetas üks patsient ravi guselkumabiga süstekoha reaktsiooni tõttu platseebokontrolliga perioodi jooksul. Esimese aasta jooksul olid ühest või enamast süstekoha reaktsioonist teatanud patsientide osakaalud iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmades vastavalt 1,6% ja 2,4%. Kokkuvõtteks oli süstekoha reaktsioonidega seotud infektsioonide, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul, esinemise määr sarnane sellega, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Haavandilise koliidi säilitusravi III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 44. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7,9% (2,5% süstetest) subkutaanset guselkumabi 200 mg iga 4 nädala järel manustanute rühmas (200 mg guselkumabi manustati kahe 100 mg süstena haavandilise koliidi III faasi säilitusravi kliinilises uuringus), aga subkutaanset

guselkumabi 100 mg iga 8 nädala järel manustanute rühmas süstekoha reaktsioonidest ei teatatud. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliinilistes uuringutes oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 4,1% (0,8% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 1,4% (0,6% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstet iga 8 nädala järel. Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged, ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7% (1,3% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 4,3% (0,7% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstet iga 8 nädala järel. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged; ükski ei olnud tõsine.

Immunogeensus

Guselkumabi immunogeensusust hinnati tundliku ja ravimtolerantse immuunuuringu.

Psoriaasiga ja psoriaatilise artriidiga patsientide II ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 52-nädalase ravi jooksul 5%-l (n = 145) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 8%-l (n = 12) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,4%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Psoriaasiga patsientide III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 264-nädalase ravi jooksul ligikaudu 15%-l guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 5%-l esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,76%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

III faasi laste uuringus tekkisid ravimivastased antikehad kuni 44-nädalase ravi jooksul 18%-l (n = 21) guselkumabiga ravitud psoriaasiga lastest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ei esinenud ühelgi antikehasid, mida sai liigitada neutraliseerivateks. Guselkumabivastaseid antikehi ei seostatud muutustega farmakokineetikas või kliinilises efektiivsuses ega süstekoha reaktsioonide arenemisega, kuid guselkumabivastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide arv on liiga väike, et teha kindlaid järeldusi selle mõju kohta guselkumabi efektiivsusele ja ohutusele.

Intravenoosset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 56-nädalase ravi jooksul ligikaudu 12%-l (n = 58) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 16%-l (n = 9) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 2%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide III faasi analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 24-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l (n = 24) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, 13%-l (n = 3) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Crohni tõvega patsientide, kes said intravenoosset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 5%-l (n = 30) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 7%-l (n = 2) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,3%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Crohni tõvega patsientide, kes said subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset

säilitusravi annustamisskeemi, III faasi uuringu analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l (n = 24) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest 13%-l (n = 3) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Lapsed

Naastuline psoriaas

Guselkumabi ohutust hinnati III faasi platseebo- ja aktiivse kontrolliga uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga lastel. Selles kliinilises uuringus hinnati ohutust kuni 52-nädalase ravi jooksul 120 patsiendil vanuses 6 kuni 17 aastat. Guselkumabi subkutaanse süste ohutusprofiil 6 kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel, kasutades 45 mg/0,45 ml pen-süstlit või 100 mg süstlit, oli kooskõlas täiskasvanute naastulise psoriaasi uuringutes teatatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ühe annustamisviisi käigus manustatud guselkumabi intravenoosseid kuni 1200 mg annuseid ja subkutaanseid kuni 400 mg annuseid, ilma et oleks esinenud annust piiravat toksilisust. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete mis tahes nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe manustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC16.

Toimemehhanism

Guselkumab on inimese IgG1λ monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub antigeeni seondumiskohtade kaudu selektiivselt interleukiin 23 (IL-23) valguga kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. IL-23 on tsütokiin, mis osaleb põletiku- ja immuunvastustes. Blokeerides IL-23 seondumise vastavate retseptoritega, inhibeerib guselkumab IL-23-vahendatud rakusignaale ja proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemist.

Naastulise psoriaasiga patsientide nahas on IL-23 tase tõusnud. Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientide käärsoole koes on IL-23 tase tõusnud. *In vitro* mudelites on näidatud, et guselkumab inhibeerib IL-23 bioaktiivsust, blokeerides selle kontakti raku pinnal asuva IL-23 retseptoriga, peatades IL-23 poolt vahendatud signaliseerimist, aktiveerimist ja tsütokiini kaskaade. Guselkumab avaldab kliinilist toimet naastulisele psoriaasile, psoriaatilisele artriidile, haavandilisele koliidile ja Crohni tõvele tänu IL-23 tsütokiini radade blokeerimisele.

On tõestatud, et Fc-gamma retseptor 1 (CD64) ekspresseerivad müeloidrakud on psoriaasi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral IL-23 peamine allikas põletikulises koes. *In vitro* on näidatud, et guselkumab blokeerib IL-23 ja seondub CD64-ga. Need tulemused näitavad, et guselkumab suudab põletiku korral neutraliseerida IL-23 rakutasandil.

Farmakodünaamilised toimed

Ühes I faasi uuringus andis guselkumabiga ravi tulemuseks IL-23/Th17 raja geenide ekspressiooni ja psoriaasiga seotud geeni ekspressiooni profiilide vähenemise, nagu on tõestatud naastulise psoriaasiga patsientidelt 12. nädalal saadud kahjustatud naha biopsiate mRNA analüüsil võrreldes ravieelsega. Sellesamas I faasi uuringus paranesid 12. nädalaks guselkumabiga ravi tulemusel psoriaasi histoloogilised mõõdikud, mis hõlmasid epidermise paksuse vähenemist ja T-rakkude esinemistihedust. Lisaks täheldati naastulise psoriaasi II ja III faasi uuringutes guselkumabiga ravitud patsientidel seerumis IL-17A, IL-17F ja IL-22 tasemete langust võrreldes platseeboga. Need tulemused on kooskõlas kliinilise kasuga, mida täheldati naastulise psoriaasi ravimisel guselkumabiga.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel olid III faasi uuringutes akuutse faasi C-reaktiivse valgu tasemed seerumis, seerumi amüloid A ja IL-6 ning Th17 efektor-tsütokiinide IL-17A, IL-17F ja IL-22 algtasemed suurenenud. Guselkumab vähendas nende valkude taset 4 nädala jooksul alates ravi algusest. Võrreldes algtaseme ja ka platseeboga vähendas guselkumab nende valkude taset 24. nädalaks veelgi.

Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel vähendas ravi guselkumabiga põletikumarkerite, sh C-reaktiivse valgu (*C-reactive protein*, CRP) ja rooja kalprotektiini sisaldust sissejuhatava ravi 12. nädalaks ning see vähenemine püsis üheaastase säilitusravi kestel. IL-17A, IL-22 ja IFN γ valkude sisaldused seerumis vähenesid juba 4. nädalaks ning vähenemine jätkus sissejuhatava ravi 12. nädalani. Guselkumab vähendas ka IL-17A, IL-22 ja IFN γ RNA taset käärsoole limaskesta biopsia proovides 12. nädalal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrolliga III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel, kes olid valgusravi või süsteemse ravi kandidaadid.

VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

Kahes uuringus (VOYAGE 1 ja VOYAGE 2) hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja adalimumabiga 1829 täiskasvanud patsiendil. Patsiendid, kes randomiseeriti saama guselkumabi (n=825), said 100 mg 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani (VOYAGE 1) või 20. nädalani (VOYAGE 2). Patsiendid, kes randomiseeriti saama adalimumabi (n=582), said 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 1. nädalal ning seejärel 40 mg iga kahe nädala järel kuni 48. nädalani (VOYAGE 1) või 23. nädalani (VOYAGE 2). Mõlemas uuringus said platseeborühma randomiseeritud patsiendid (n=422) 100 mg guselkumabi 16. ja 20. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel. Kõik uuringus VOYAGE 1 osalenud patsiendid, kaasa arvatud need, kes randomiseeriti 0-nädalal adalimumabi rühma, hakkasid 52. nädalal saama avatud ravi guselkumabiga iga 8 nädala järel. Uuringus VOYAGE 2 osalenud patsiendid, kes randomiseeriti 0-nädalal guselkumabi rühma ja kes saavutasid psoriaasi ulatuse ja raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) PASI 90 ravivastuse 28. nädalaks, randomiseeriti uuesti jätkama ravi kas guselkumabiga iga 8 nädala järel (säilitusravi) või saama platseebot (ravi ärajätmine). Ravi ärajätnud patsientidel alustati taas ravi guselkumabiga (annustati ravi taasalustamisel, 4 nädala pärast ja edasi iga 8 nädala järel), kui neil esines 28. nädalal PASI ravivastuse vähenemine vähemalt 50% võrra. 0-nädalal adalimumabi rühma randomiseeritud patsiendid, kellel puudus PASI 90 ravivastus, said guselkumabi 28. ja 32. nädalal ning edasi iga 8 nädala järel. Uuringus VOYAGE 2 hakkasid kõik patsiendid 76. nädalal saama avatud ravi guselkumabiga iga 8 nädala järel.

Ravieelsed haiguse tunnused olid ühtlased nii VOYAGE 1 kui ka 2 uuringupopulatsioonides: vastavalt haaratud kehapiindala (*body surface area*, BSA) mediaanid 22% ja 24%, ravieelse PASI skoori mediaanid 19 mõlemas uuringus, ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*dermatology quality of life index*, DLQI) skoori mediaanid 14 ja 14,5, ravieelse uurija üldhinnangu (*investigator global assessment*, IGA) skoor „raske“ 25% ja 23% patsientidest ja anamneesis psoriaatiline artriit vastavalt 19% ja 18% patsientidest.

Kõigist uuringutes VOYAGE 1 ja 2 osalenud patsientidest ei olnud eelnevalt saanud konventsionaalset süsteemset ravi ega ka bioloogilist ravi vastavalt 32% ja 29%; valgusravi oli eelnevalt saanud vastavalt 54% ja 57% ning konventsionaalset süsteemset ravi vastavalt 62% ja 64% patsientidest. Mõlemas uuringus oli 21% eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh 11% oli saanud vähemalt ühte tuumori nekroosi faktor alfa (TNF-alfa) vastast toimeainet ja ligikaudu 10% oli saanud ühte IL-12/IL-23 vastast toimeainet.

Guselkumabi efektiivsuse hindamisel lähtuti hinnangutest naha üldseisundile, paiksetele nähtudele (peanahk, labakäed ja -jalad ning küüned) ja elukvaliteedile ning patsiendi hinnangust tulemustele. Kaastulemusnäitajad uuringutes VOYAGE 1 ja 2 olid patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalaks IGA skoori „puhas“ või „minimaalne“ (IGA 0/1) ja PASI 90 ravivastuse võrreldes platseeboga (vt tabel 3).

Naha üldseisund

Guselkumabiga ravi tulemusel esines 16. nädalaks märkimisväärne paranemine haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseebo ja adalimumabiga ning võrreldes adalimumabiga 24. ja 48. nädalal. Efektiivsuse võtmetulemused esmaste ja sekundaarsete uuringu tulemusnäitajate järgi on esitatud tabelis 3 allpool.

Tabel 3. Kokkuvõte kliinilistest ravivastustest uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	Patsientide arv (%)					
	Platseebo (n=174)	VOYAGE 1 guselkumab (n=329)	adalimumab (n=334)	Platseebo (n=248)	VOYAGE 2 guselkumab (n=496)	adalimumab (n=248)
16. nädal						
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
24. nädal						
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
48. nädal						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 guselkumabi ja platseebo võrdluses.

^b p < 0,001 guselkumabi ja adalimumabi võrdluses peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate puhul.

^c p < 0,001 guselkumabi ja platseebo võrdluses esmaste kaastulemusnäitajate puhul.

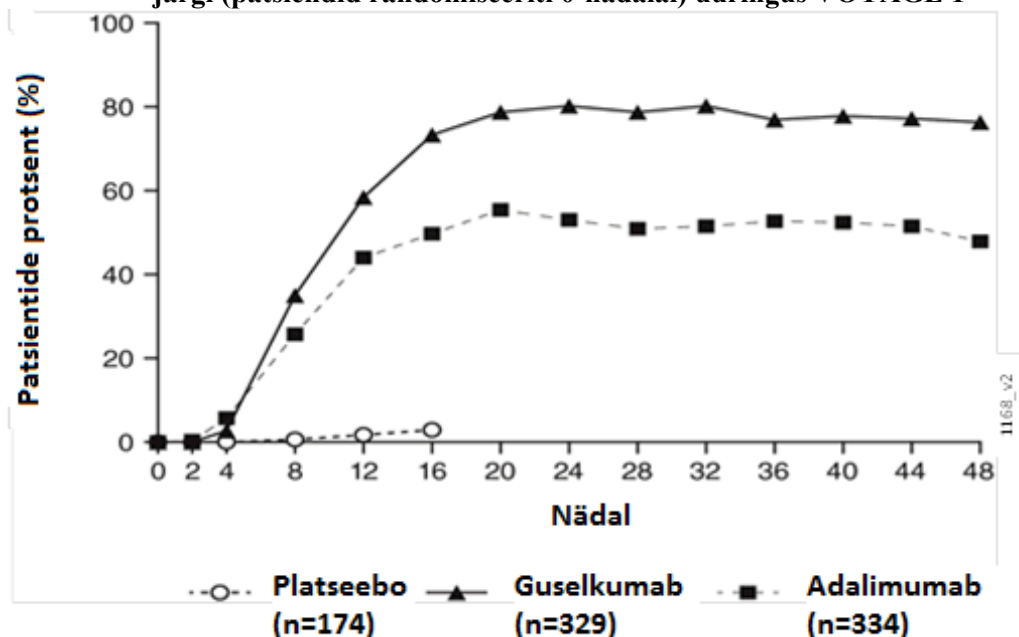
^d guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^e p < 0,001 guselkumabi ja adalimumabi võrdluses.

Ravivastus ajateljel

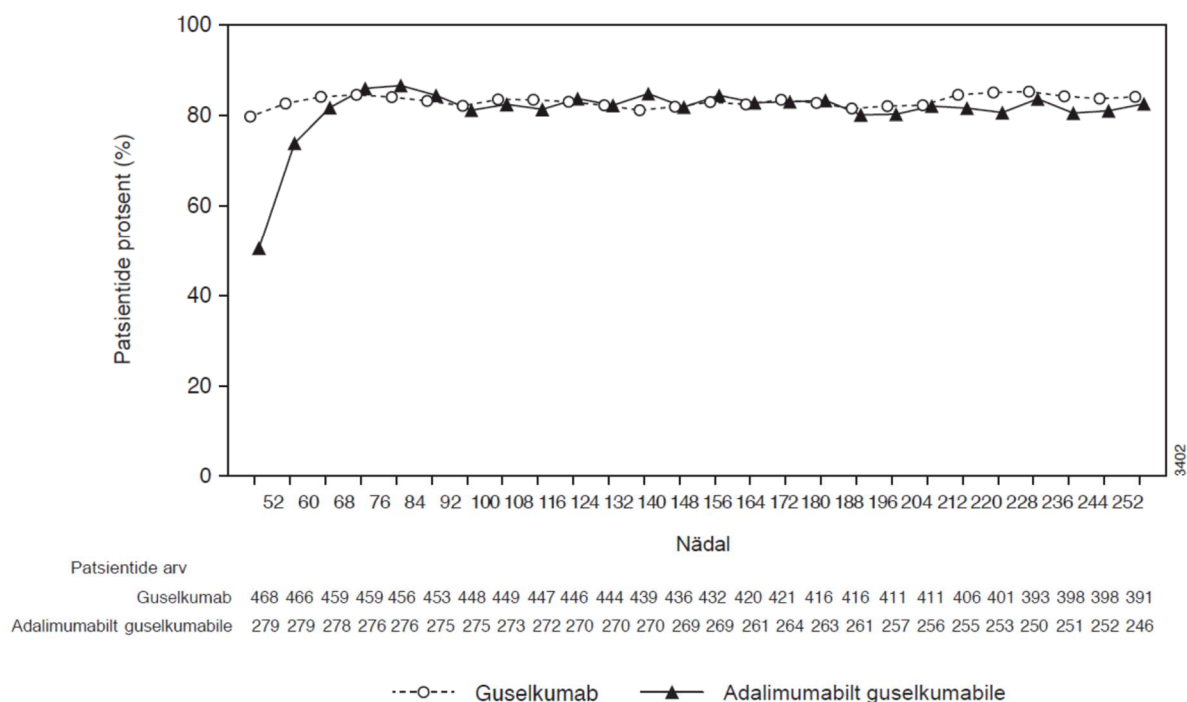
Guselkumabi puhul esines kiire toime algus koos märkimisväärselt suurema PASI paranemisprotsendiga võrreldes platseeboga juba 2. nädalal (p < 0,001). PASI 90 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oli arvuliselt suurem guselkumabi rühmas võrreldes adalimumabi rühmaga alates 8. nädalast ning erinevus saavutas maksimumi 20. nädala paiku (VOYAGE 1 ja 2) ning püsis 48. nädalani (VOYAGE 1) (vt joonis 1).

Joonis 1. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse 48 nädala jooksul visiitide järgi (patsiendid randomiseeriti 0-nädalal) uuringus VOYAGE 1



Uuringus VOYAGE 1 püsis guselkumabiga pidevat ravi saavatel patsientidel PASI 90 ravivastuse määr alates 52. nädalast kuni 252. nädalani. Patsientidel, kes randomiseeriti 0-nädalal adalimumabi rühma ja läksid 52. nädalal üle guselkumabile, suurenes PASI 90 ravivastuse määr alates 52. nädalast kuni 76. nädalani ja jäi seejärel püsima kuni 252. nädalani (vt joonis 2).

Joonis 2. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse, visiitide järgi uuringu VOYAGE 1 avatud faasis



Guselkumabi efektiivsust ja ohutust tõestati sõltumata vanusest, soost, rassist, kehakaalust, psoriaatiliste kahjustuste asukohast, ravieelsest PASI raskusastmest, kaasnevast psoriaatilisest artriidist ning eelnevast bioloogilisest ravist. Guselkumab oli efektiivne patsientidel, kes ei olnud eelnevalt

saanud konventsionaalset süsteemset ravi ning patsientidel, kes ei olnud varem saanud bioloogilist ravi või olid varem saanud bioloogilist ravi.

Uuringus VOYAGE 2 esines 88,6% guselkumabi säilitusravi saanud patsientidest 48. nädalal PASI 90 ravivastus võrreldes 36,8%-ga patsientidest, kes olid ravilt eemaldatud 28. nädalal ($p < 0,001$). PASI 90 ravivastuse kadumist täheldati juba 4 nädalat pärast guselkumabiga ravi ärajätmist, kusjuures aja mediaan PASI 90 ravivastuse kadumiseni oli ligikaudu 15 nädalat. 20 nädalat pärast ravi taasalusustamist toimunud hindamisel leiti, et PASI 90 ravivastuse oli uuesti saavutanud 80% ravi ärajätnud ja hiljem ravi guselkumabiga taasalusustanud patsientidest.

Uuringus VOYAGE 2 saavutas 112-st adalimumabi rühma randomiseeritud patsiendist, kes ei saavutanud 28. nädalaks PASI 90 ravivastust, 66% ja 76% PASI 90 ravivastuse pärast vastavalt 20-nädalast ja 44-nädalast ravi guselkumabiga. Lisaks saavutas uuringus VOYAGE 2 95-st guselkumabi rühma randomiseeritud patsiendist, kes ei saavutanud 28. nädalaks PASI 90 ravivastust, 36% ja 41% PASI 90 ravivastuse pärast vastavalt täiendavat 20-nädalast ja 44-nädalast pidevat ravi guselkumabiga. Uusi ohutusalseid leide adalimumabilt guselkumabile üle viidud patsientidel ei täheldatud.

Paiksed nähud

Uuringutes VOYAGE 1 ja 2 täheldati märkimisväärset paranemist peanaha, labakäte ja -jalgade ning küünte psoriaasi nähtudes (mõõdikuna kasutati vastavalt uurija üldhinnangut peanaha seisundile (*Scalp-specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA]), arsti üldhinnangut labakäte/-jalgade seisundile (*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA]), arsti üldhinnangut sõrmeküünte seisundile (*Fingernail Physician's Global Assessment* [f-PGA]) ja küünte psoriaasi raskusindeksit (*Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]) guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboravi saanud patsientidega 16. nädalal ($p < 0,001$, tabel 4). Guselkumabi puhul tõestati paremus võrreldes adalimumabiga peanaha ja labakäte/-jalgade psoriaasi paranemises 24. nädalal (VOYAGE 1 ja 2) ning 48. nädalal (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, välja arvatud labakäte/-jalgade psoriaas 24. nädalal [VOYAGE 2] ja 48. nädalal [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 4. Kokkuvõtte paiksete nähtude paranemisest uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Platseebo	guselkumab	adalimumab	Platseebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
16. nädal	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 (%)						
16. nädal	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 (%)						
16. nädal	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
Protsentuaalne paranemine, keskmine (SD)						
16. nädal	-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 Hõlmab ainult patsiente, kellel oli ravieelne ss-IGA, f-PGA, hf-PGA skoor ≥ 2 või ravieelne NAPSI skoor > 0 .

^b Hõlmab ainult patsiente, kes saavutasid ss-IGA ja/või hf-PGA skoori ≥ 2 -astmelise paranemise ravieelsega võrreldes.

^c $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses peamise sekundaarse tulemusnäitaja puhul.

^d guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^e $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses.

Tervisega seotud elukvaliteet/patsiendi hinnang tulemustele

Uuringutes VOYAGE 1 ja 2 esines guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühma patsientidega 16. nädalal märkimisväärselt ulatuslikum paranemine tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna dermatoloogilise elukvaliteedi indeksiga (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI]) ja patsiendi hinnangus psoriaasi sümptomitele (sügelus, valu, põletustunne, torkimistunne ja naha pingsus) ja nähtudele (naha kuivus, lõhenemine, ketendus, kõõm või helbed, punetus ja veritsused)

mõõdetuna psoriaasi sümptomite ja nähtude päevikus (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary* [PSSD]) (tabel 5). Patsiendi hinnang tulemustele oli jätkuvalt paranenud 24. nädalal (VOYAGE 1 ja 2) ning 48. nädalal (VOYAGE 1). Uuringus VOYAGE 1 püsisid guselkumabiga pidevat ravi saanud patsientidel need paranemised avatud faasis kuni 252. nädalani (tabel 6).

Tabel 5. Kokkuvõte patsiendi hinnangust tulemustele 16. nädalal uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Platseebo	guselkumab	adalimumab	Platseebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , patsiendid ravieelse skooriga	170	322	328	248	495	247
Muutus võrreldes ravieelsega, keskmine (standardhälve)						
16. nädal	-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 sümptomite skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	129	248	273	198	410	200
Sümptomite skoor = 0, n (%)						
16. nädal	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD nähtude skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	129	248	274	198	411	201
Nähtude skoor = 0, n (%)						
16. nädal	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0.001 guselkumabi ja platseebo võrdluses.

^b guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^c p < 0.001 guselkumabi ja platseebo võrdluses peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate puhul.

Tabel 6. Kokkuvõte patsiendi hinnangust tulemustele avatud faasis uuringus VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. nädal	156. nädal	252. nädal	76. nädal	156. nädal	252. nädal
Ravieelne DLQI skoor > 1, n	445	420	374	264	255	235
Patsiendid DLQI skooriga 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD sümptomite skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	347	327	297	227	218	200
Sümptomite skoor = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD nähtude skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	347	327	297	228	219	201
Nähtude skoor = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

Uuringus VOYAGE 2 esines guselkumabi rühma patsientidel 16. nädalal platseeborühmast märkimisväärselt ulatuslikum paranemine ravieelsega võrreldes tervisega seotud elukvaliteedis, ärevuse ja depressiooni ja töötamise piirangute osas, mõõdetuna 36-osalise terviseuuringu lühiankeediga (*36-item Short Form* [SF-36] *health survey questionnaire*), haigla ärevuse ja depressiooni skaalaga (*Hospital Anxiety and Depression Scale* [HADS]) ning töötamise piirangute ankeediga (*Work Limitations Questionnaire* [WLQ]). Patsientidel, kes randomiseeriti 28. nädalal

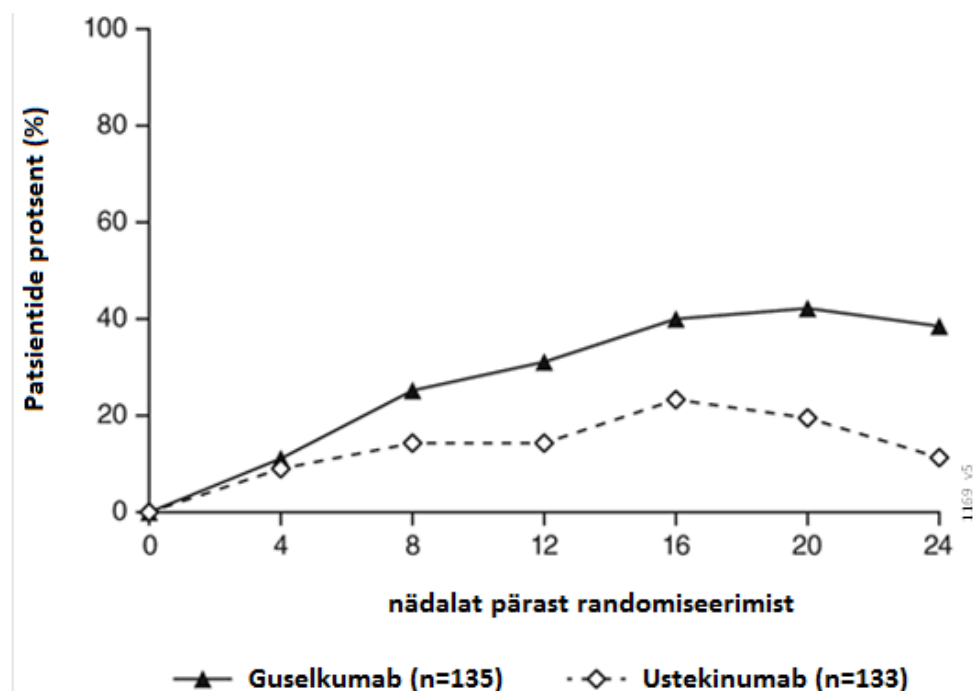
säilitusravi rühma, püsis nii SF-36, HADS kui ka WLQ tulemuste paranemine 48. nädalani ja avatud faasis kuni 252. nädalani.

NAVIGATE

Uuringus NAVIGATE hinnati guselkumabi efektiivsust patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust (st kes ei olnud saavutanud IGA järgi ravivastust „puhas“ või „minimaalne“, mis defineeriti kui $IGA \geq 2$) ustekinumabile 16. nädalaks. Kõik patsiendid ($n=871$) said teadlikult ustekinumabi (45 mg ≤ 100 kg ja 90 mg > 100 kg) 0-nädalal ja 4. nädalal. 16. nädalal randomiseeriti 268 patsienti, kellel oli IGA skoor ≥ 2 , kas jätkama ravi ustekinumabiga ($n=133$) iga 12 nädala järel või alustama ravi guselkumabiga ($n=135$), manustades ravimit 16. ja 20. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel. Randomiseeritud patsientide ravieelsed tunnused olid sarnased nendega, mida täheldati uuringutes VOYAGE 1 ja 2.

Pärast randomiseerimist oli esmaseks tulemusnäitajaks randomiseerimisjärgsete visiitide arv 12. kuni 24. nädalal, mil patsiendid olid saavutanud IGA skoori 0/1 ja ≥ 2 -astmelise paranemise. Patsiente uuriti neljanädalaste intervallidega kokku neljal visiidil. Nende patsientide seas, kes ei olnud randomiseerimise hetkeks saavutanud piisavat ravivastust ustekinumabile, täheldati märkimisväärselt ulatuslikumat paranemist ravi efektiivsuse osas neil patsientidel, kes viidi üle guselkumabile, võrreldes patsientidega, kes jätkasid ravi ustekinumabiga. Ajavahemikul 12...24 nädalat pärast randomiseerimist saavutasid guselkumabi rühma patsiendid IGA skoori 0/1 koos ≥ 2 -astmelise paranemisega kaks korda sagedamini, võrreldes ustekinumabiga ravitud patsientidega (vastavalt keskmiselt 1,5 vs. 0,7 visiiti, $p < 0,001$). Lisaks sellele oli 12 nädalat pärast randomiseerimist suurem osakaal guselkumabi rühma patsiente, võrreldes ustekinumabi rühma patsientidega, saavutanud IGA skoori 0/1 koos ≥ 2 -astmelise paranemisega (vastavalt 31,1% vs. 14,3%, $p = 0,001$) ja PASI 90 ravivastuse (vastavalt 48% vs. 23%, $p < 0,001$). Erinevused ravivastuse määra des guselkumabiga ja ustekinumabiga ravitud patsientidel olid märgatavad juba 4 nädalat pärast randomiseerimist (vastavalt 11,1% ja 9,0%) ja saavutasid maksimumi 24 nädalat pärast randomiseerimist (vt joonis 3). Ustekinumabilt guselkumabile üle viidud patsientidel uusi ohutusalasid leidusid ei täheldatud.

Joonis 3. Patsientide protsent, kes saavutasid IGA skoori „puhas“ (0) või „minimaalne“ (1) ja IGA paranemise vähemalt 2 astme võrra perioodil alates 0-nädalast kuni 24. nädalani vastavalt randomiseerimisjärgsele visiidile uuringus NAVIGATE



ECLIPSE

Guselkumabi ohutust ja efektiivsust uuriti ka topeltpimedas uuringus võrdluses sekukinumabiga. Patsiendid randomiseeriti saama guselkumabi (n = 534; 100 mg 0-nädalal, 4. nädalal ja edasi iga 8 nädala järel) või sekukinumabi (n = 514; 300 mg 0-nädalal, 1., 2., 3., 4. nädalal ja edasi iga 4 nädala järel). Mõlemas ravirühmas manustati viimane annus 44. nädalal.

Ravieelsed haigustunnused vastasid mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi populatsioonile: BSA mediaan oli 20%, PASI skoori mediaan oli 18 ja 24%-l patsientidest oli raske IGA skoor.

Guselkumab osutus paremaks võrreldes sekukinumabiga, mõõdetuna esmase tulemusnäitaja PASI 90 ravivastusega 48. nädalal (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). PASI ravivastuse määrade võrdlus on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. PASI ravivastuse määrad uuringus ECLIPSE

	Patsientide arv (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Esmane tulemusnäitaja		
PASI 90 ravivastus 48. nädalal	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Peamised teised tulemusnäitajad		
PASI 75 ravivastus nii 12. kui ka 48. nädalal	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
PASI 75 ravivastus 12. nädalal	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
PASI 90 ravivastus 12. nädalal	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
PASI 100 ravivastus 48. nädalal	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

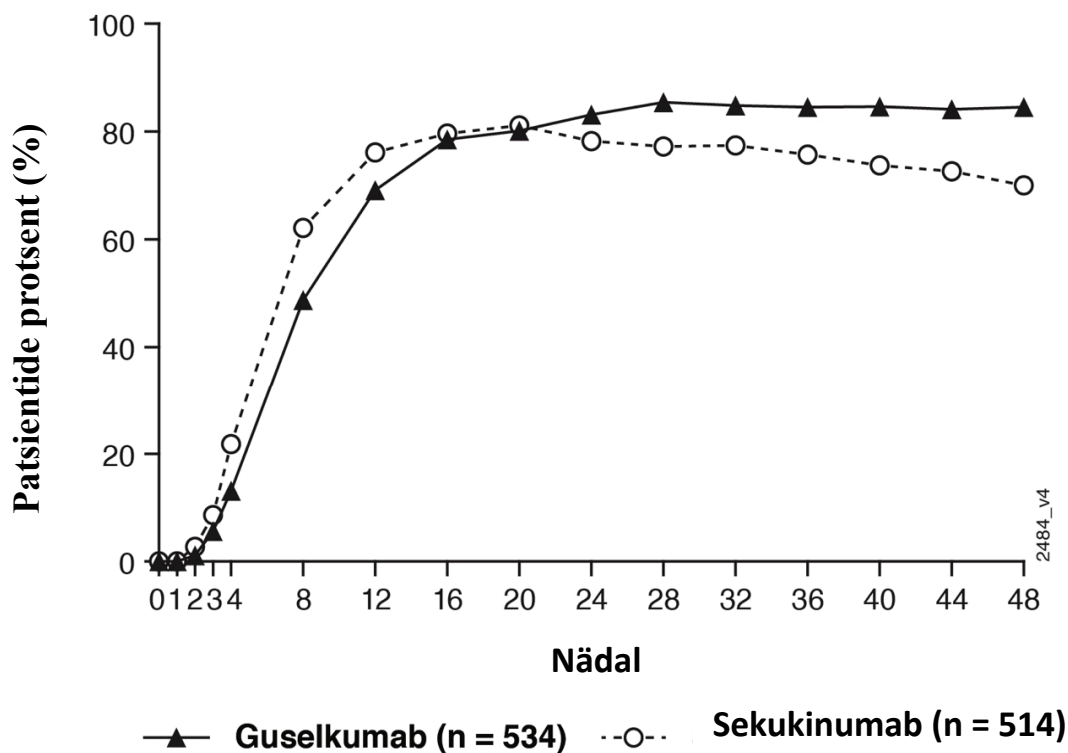
^a $p < 0,001$ paremise järgi

^b $p < 0,001$ mittehalvemuse järgi, $p = 0,062$ paremise järgi

^c ametlikku statistilist uuringut ei ole läbi viidud

Guselkumabi ja sekukinumabi PASI 90 ravivastuse määrad kuni 48. nädalani on esitatud joonisel 4.

Joonis 4. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse 48. nädalani visiitide järgi (0-nädalal randomiseeritud patsiendid) uuringus ECLIPSE



Psoriaatiline artriit (PsA)

On näidatud, et aktiivse PsA-ga täiskasvanud patsientidel parandab guselkumab haiguse nähtusid ja sümptomeid, füüsilist funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteeti ning vähendab perifeersete liigeste kahjustuste progresseerumist.

DISCOVER 1 ja DISCOVER 2

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus (DISCOVER 1 ja DISCOVER 2) hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga võrreldes täiskasvanud aktiivse PsA-ga patsientidel (≥ 3 turses ja ≥ 3 valulikku liigest ning C-reaktiivse valgu (*C-reactive protein*, CRP) tase $\geq 0,3$ mg/dl uuringus DISCOVER 1; ≥ 5 turses ja ≥ 5 valulikku liigest ning CRP tase $\geq 0,6$ mg/dl uuringus DISCOVER 2) sõltumata ravist konventsionaalse sünteetilise haigust modifitseeriva ravimiga (*disease-modifying antirheumatic drug*) (cs)DMARD-i, apremilasti või mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA). Nendes uuringutes põhines patsientide psA diagnoos Psoriaatilise Artriidi Klassifikatsiooni kriteeriumidel (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR) mediaanse kestusega 4 aastat. Mõlemasse uuringusse kaasati erinevate PsA alatüüpidega patsiente, sh reumatoidsete sõlmedeta polüartikulaarne artriit (40%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (30%), asümmeetriline perifeerne artriit (23%), distaalne interfalangeaalne haaratus (7%) ja *arthritis mutilans* (1%). Vastavalt enam kui 65%-l ja 42%-l patsientidest oli ravieelselt entesiit ja daktüliit ning üle 75% patsientidest oli $\geq 3\%$ BSA psoriaasi nahahaaratus. Uuringud DISCOVER 1 ja DISCOVER 2 hindasid vastavalt 381 ja 739 patsienti, kes said ravi guselkumabiga annuses 100 mg manustatuna 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel või guselkumabiga annuses 100 mg manustatuna iga 4 nädala järel, või platseebot. Mõlemas uuringus viidi platseeborühmas osalenud patsiendid 24. nädalal üle 100 mg guselkumabile iga 4 nädala järel. Mõlemas uuringus jätkas ligikaudu 58% patsientidest ravi stabiilses annuses (≤ 25 mg nädalas) metotreksaadiga (MTX).

Mõlemas uuringus oli üle 90% patsientidest kasutanud eelnevalt csDMARDe. Uuringus DISCOVER 1 oli 31% patsientidest saanud eelnevalt TNF-alfa vastast ravi. Uuringus DISCOVER 2 ei olnud ükski patsient bioloogilist ravi saanud.

Nähud ja sümptomid

Ravi guselkumabiga põhjustas 24. nädalal märkimisväärse paranemise haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseeboga. Esmane tulemusnäitaja kummaski uuringus oli patsientide protsent, kes saavutas 24. nädalal Ameerika Reumatoloogia Kolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) vastuse 20. Peamised efektiivsustulemused on näidatud tabelis 8.

Tabel 8. Kliinilised vastused uuringutes DISCOVER 1 ja DISCOVER 2

Tabel 6. Rinnistatud vastused ravimitele DISCOVER 1 ja DISCOVER 2						
	Platseebo (n=126)	DISCOVER 1		Platseebo (n=246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel (n=127)	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel (n=128)		guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel (n=248)	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel (n=245)
ACR 20 vastus						
16. nädal	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Erinevus platseebost (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)
24. nädal	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Erinevus platseebost (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
ACR 50 vastus						
16. nädal	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Erinevus platseebost (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)

24. nädal Erinevus platseebost (95% CI)	8,7% -	29,9% ^b 21,4 (12,1; 30,7)	35,9% ^b 27,2 (17,6; 36,8)	14,2% -	31,5% ^g 17,2 (10,0; 24,4)	33,1% ^c 18,8 (11,5; 26,1)
ACR 70 vastus						
24. nädal Erinevus platseebost (95% CI)	5,6% -	11,8% ^d 6,4 (-0,3; 13,1)	20,3% ^b 14,8 (6,9; 22,7)	4,1% -	18,5% ^g 14,5 (9,1; 19,9)	13,1% ^c 9,0 (4,1; 13,8)
DAS 28 (CRP) LS keskmine muutusⁱ võrreldes ravieelsega						
24. nädal ^e Erinevus platseebost (95% CI)	-0,70 -	-1,43 ^b -0,73 (-0,98; -0,48)	-1,61 ^b -0,91 (-1,16; -0,66)	-0,97 -	-1,59 ^b -0,61 (-0,80; -0,43)	-1,62 ^b -0,65 (-0,83; -0,47)
Minimaalne haiguse aktiivsus (MDA)						
24. nädal Erinevus platseebost (95% CI)	11,1% -	22,8% ^f 11,9 (2,9; 20,9)	30,5% ^e 19,3 (9,7; 28,9)	6,1% -	25,0% ^e 18,9 (12,8; 25,0)	18,8% ^e 12,7 (7,0; 18,4)
Patsiendid, kellel oli $\geq 3\%$ BSA ja IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
IGA vastus^h						
24. nädal Erinevus platseebost (95% CI)	15,4% -	57,3% ^b 42,0 (28,9; 55,1)	75,3% ^b 60,0 (48,3; 71,8)	19,1% -	70,5% ^b 50,9 (42,2; 59,7)	68,5% ^b 49,8 (41,2; 58,4)
PASI 90 vastus						
16. nädal Erinevus platseebost (95% CI)	10,3% -	45,1% ^e 34,9 (22,2; 47,6)	52,8% ^e 42,6 (30,5; 54,8)	8,2% -	55,1% ^e 46,6 (38,4; 54,8)	53,8% ^e 45,6 (37,6; 53,6)
24. nädal Erinevus platseebost (95% CI)	11,5% -	50,0% ^e 38,6 (25,8; 51,4)	62,9% ^e 51,7 (39,7; 63,7)	9,8% -	68,8% ^e 58,6 (50,6; 66,6)	60,9% ^e 51,3 (43,2; 59,3)

^a p < 0,001 (esmane tulemusnäitaja)

^b p < 0,001 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^c p = 0,006 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^d statistiliselt mitteoluline p=0,086 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^e nominaalne p < 0,001

^f nominaalne p = 0,012

^g hierarhilises testimisprotseduuris mitte testitud, nominaalne p < 0,001 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^h defineeritud kui IGA vastus 0 (puhas) või 1 (minimaalne) ja ≥ 2 -astmeline langus IGA psoriaasi skooris ravieelsega võrreldes

ⁱ LS keskmine muutus = vähimruutude keskmine muutus

ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA ja PASI 90 ravivastuse määrade alusel uuringutes DISCOVER 1 ja DISCOVER 2 hinnatud kliiniline ravivastus püsis kuni 52. nädalani (vt tabel 9).

Tabel 9. Kliinilised vastused uuringutes DISCOVER 1 ja DISCOVER 2 52. nädalal^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
Vastus (%)	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%

ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
Vastus (%)	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
Vastus (%)	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (CRP) muutus võrreldes ravieelsega				
N ^c	112	123	234	227
Keskmine (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
Vastus (%)	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Patsiendid, kellel oli ravieelselt $\geq 3\%$ BSA ja IGA ≥ 2				
IGA vastus				
N ^b	75	88	170	173
Vastus (%)	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
Vastus (%)	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Pärast 24. nädalat puudus uuringus platseeboharu.

^b Hinnatavad patsiendid täheldatud ravivastuse staatusega.

^c Patsientidel esineb täheldatud muutus võrreldes ravieelsega.

ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA ja PASI 90 ravivastuse määrade alusel uuringus DISCOVER 2 hinnatud kliiniline ravivastus püsis kuni 100. nädalani (vt tabel 10).

Tabel 10. Kliinilised vastused uuringus DISCOVER 2 100. nädalal^a

	guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel
ACR 20		
N ^b	223	219
Vastus (%)	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
Vastus (%)	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
Vastus (%)	39,3%	38,6%
DAS 28 (CRP) muutus võrreldes ravieelsega		
N ^c	223	219
Keskmine (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
Vastus (%)	44,6%	42,7%
Patsiendid, kellel oli ravieelselt $\geq 3\%$ BSA ja IGA ≥ 2		
IGA vastus		
N ^b	165	170
Vastus (%)	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
Vastus (%)	75,0%	80,0%

^a Pärast 24. nädalat puudus uuringus platseeboharu.

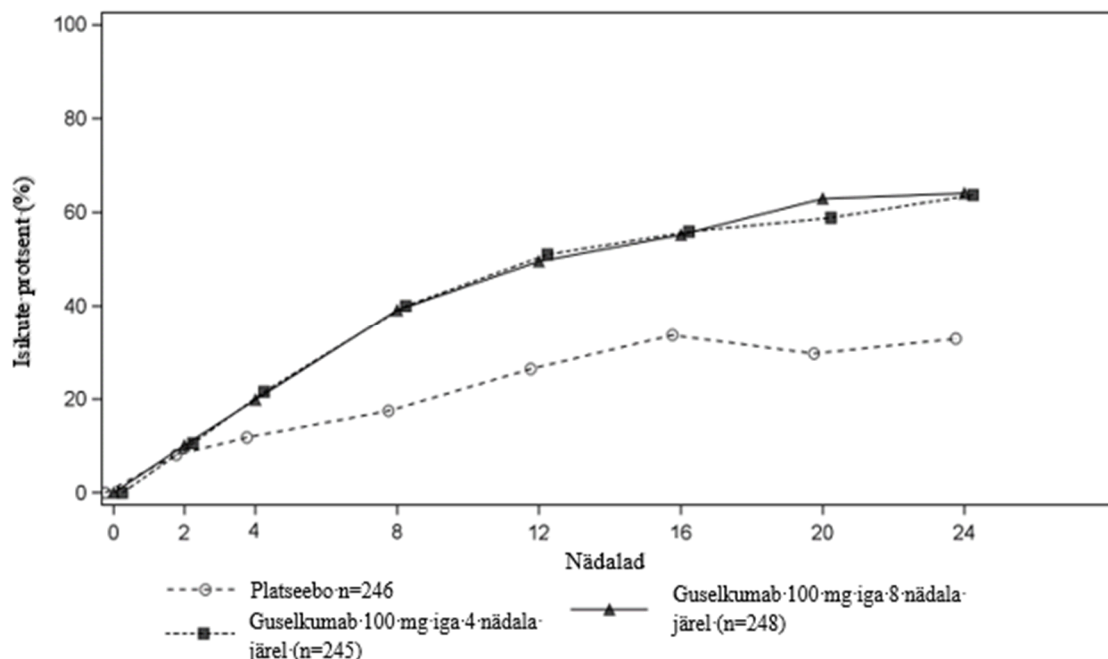
^b Hinnatavad patsiendid täheldatud ravivastuse staatusega.

^c Patsientidel esineb täheldatud muutus võrreldes ravieelsega.

Ravivastus ajateljel

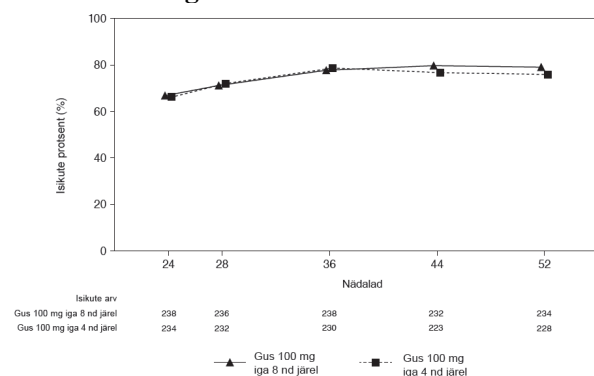
Uuringus DISCOVER 2 täheldati platseeboga võrreldes suuremat ACR 20 vastust mõlemas guselkumabi grupis juba 4. nädalal ja ravi erinevus suurenes jätkuvalt aja jooksul kuni 24. nädalani (joonis 5).

Joonis 5. ACR 20 vastus visiidi järgi 24 nädala jooksul uuringus DISCOVER 2

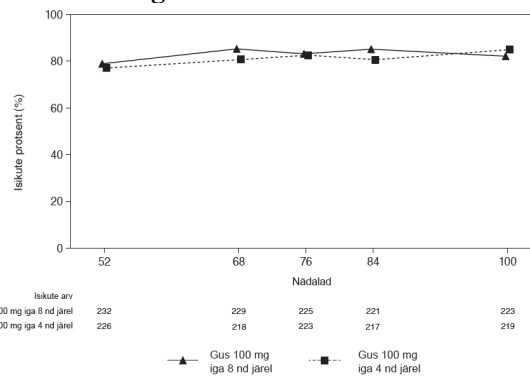


24. nädalal uuringus DISCOVER 2 guselkumabiga pidevat ravi saanud patsientidel püsis ACR 20 vastus 24. nädalast kuni 52. nädalani (vt joonis 6). Patsientidel, kes said pidevat ravi guselkumabiga 52. nädalal, püsis ACR 20 vastus 52. nädalast kuni 100. nädalani (vt joonis 7).

Joonis 6. ACR 20 vastus visiidi järgi 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 2



Joonis 7. ACR 20 vastus visiidi järgi 52. nädalast kuni 100. nädalani uuringus DISCOVER 2



Guselkumabi rühmades täheldatud ravivastused olid sarnased vaatamata samaaegsele csDMARD kasutamisele, sh MTX (DISCOVER 1 ja 2). Lisaks ei tuvastatud vanusest, soost, rassist, kehakaalust ja eelnevast csDMARD kasutamisest (DISCOVER 1 ja 2) ning eelnevast TNF-alfa vastase ravi kasutamisest (DISCOVER 1) tulenevaid erinevusi ravivastuses guselkumabile nendes alarühmades.

Uuringutes DISCOVER 1 ja 2 näidati paranemist kõigis ACR skoori komponentides, sh patsiendi hinnang valule. Mõlemas uuringus oli 24. nädalal guselkumabi rühmades nende patsientide osakaal, kes saavutasid modifitseeritud PsA vastuse kriteeriumi (*PsA response criteria*, PsARC) vastuse, suurem kui platseebo korral. PsARC vastused püsisid 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Daktüliiti ja entesiiti hinnati, põhinedes uuringute DISCOVER 1 ja 2 koondandmetele. 24. nädalal oli patsientide hulgas, kellel oli ravieelselt esinenud daktüliit, patsientide osakaal, kes saavutas daktüliidi lahenemise, suurem guselkumabi iga 8 nädala järel saanute rühmas (59,4%; nominaalne $p < 0,001$) ja guselkumabi iga 4 nädala järel saanute rühmas (63,5%; $p = 0,006$) võrreldes platseeboga (42,2%). 24. nädalal oli patsientide hulgas, kellel oli ravieelselt esinenud entesiit, patsientide osakaal, kes saavutas entesiidi lahenemise, suurem guselkumabi iga 8 nädala järel saanute rühmas (49,6%; nominaalne $p < 0,001$) ja guselkumabi iga 4 nädala järel saanute rühmas (44,9%; $p = 0,006$) võrreldes platseeboga (29,4%). Daktüliidi lahenemise saavutanud (81,2% iga 8 nädala järel ja 80,4% iga 4 nädala järel ravi saanutest) ja entesiidi lahenemise saavutanud patsientide (62,7% iga 8 nädala järel ja 60,9% iga 4 nädala järel ravi saanutest) osakaalud püsisid 52. nädalal. Uuringus DISCOVER 2 osalenud patsientide seas, kellel esines ravieelselt daktüliit ja entesiit, püsis patsientide osakaal, kellel saavutati daktüliidi taandumine (91,1% iga 8 nädala järel ravi saanute rühmas ja 82,9% iga 4 nädala järel ravi saanute rühmas) ning entesiidi taandumine (77,5% iga 8 nädala järel ravi saanute rühmas ja 67,7% iga 4 nädala järel ravi saanute rühmas) ka 100. nädalal.

Uuringutes DISCOVER 1 ja 2 demonstreerisid esmaselt perifeerse artriidiga spondüliidi patsiendid, keda raviti guselkumabiga, 24. nädalal suuremat paranemist võrreldes ravieelsega *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) indeksis, võrreldes platseeboga. BASDAI indeksi paranemine püsis 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Radiograafiline vastus

Uuringus DISCOVER 2 määrati struktuuriliste kahjustuste progresseerumise inhibeerimist radiograafiliselt ja väljendati kui kogu modifitseeritud van der Heijde-Sharp (vdH-S) skoori keskmist muutust võrreldes ravieelsega. 24. nädalal demonstreeriti guselkumabi iga 4 nädala järel saanute rühmas statistiliselt oluliselt väiksemat radiograafilist progresseerumist ja guselkumabi iga 8 nädala järel saanute rühmas numbriliselt väiksemat progresseerumist kui platseeboga (tabel 11). Guselkumabi annustamisskeemiga üks kord iga 4 nädala järel täheldatud kasu radiograafilise progresseerumise inhibeerimisele (st väiksem keskmine muutus võrreldes ravieelsega kogu modifitseeritud vdH-S skooris guselkumabi üks kord iga 4 nädala järel saanute rühmas võrreldes platseeboga) oli kõige enam väljendunud patsientidel, kellel olid ravieelselt nii kõrge C-reaktiivse valgu väärtus kui suur arv erosioonkahjustustega liigeseid.

Tabel 11. Kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus võrreldes ravieelsega 24. nädalal uuringus DISCOVER 2

	n	LS keskmine muutus ^c (95% CI ^d) võrreldes ravieelsega modifitseeritud vdH-S skooris 24. nädalal
Platseebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a statistiliselt mitteoluline $p = 0,068$ (oluline teisene tulemusnäitaja).

^b $p = 0,006$ (oluline teisene tulemusnäitaja).

^c LS keskmine muutus = vähimruudu keskmine muutus.

^d CI = usaldusintervall.

52. nädalal ja 100. nädalal oli keskmine muutus võrreldes ravieelsega kogu modifitseeritud vdH-S skooris sarnane guselkumabi iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel saanute rühmades (tabel 12).

Tabel 12. Kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus võrreldes ravieelsega 52. nädalal ja 100. nädalal uuringus DISCOVER 2

	n ^a	Keskmine muutus (SD ^b) võrreldes ravieelsega kogu modifitseeritud vdH-S skooris
52. nädal		
guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	235	0,97 (3,623)

guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	229	1,07 (3,843)
100. nädal		
guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	211	1,68 (7,018)

^a Hinnatavatel patsientidel täheldati muutust kindlaksmääratud ajavahemikul

^b SD = standardhälve

Märkus: Pärast 24. nädalat ei kasutatud platseeborühma

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes DISCOVER 1 ja 2 esines guselkumabiga ravitud patsientidel märkimisväärne paranemine ($p < 0,001$) füüsilises funktsioonis võrreldes platseeboga, hinnatuna Tervise Hindamise Küsimustiku Puude indeksi (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) alusel 24. nädalal. HAQ-DI indeksi paranemised püsisid 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Märkimisväärselt suuremat paranemist võrreldes ravieelsega SF-36 *Physical Component Summary* (PCS) skooris täheldati guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga 24. nädalal uuringus DISCOVER 1 ($p < 0,001$ mõlema annuserühma puhul) ja DISCOVER 2 ($p = 0,006$ iga 4 nädala järel saanute rühmas). Mõlemas uuringus täheldati guselkumabiga ravitud patsientidel 24. nädalal *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) *score* skoori suuremat suurenemist võrreldes platseeboga. Uuringus DISCOVER 2 täheldati guselkumabiga ravitud patsientidel 24. nädalal suuremat paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, hinnatuna *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) indeksiga võrreldes platseeboga. SF-36 PCS, FACIT-F ja DLQI skooride paranemised püsisid 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Haavandiline koliit

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (QUASAR intravenoosse sissejuhatava ravi uuring, QUASAR säilitusravi uuring ja ASTRO subkutaanse sissejuhatava ravi uuring) mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse kadumine või kes ei talunud kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP), bioloogilist ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoreid ja/või sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaatoreid (S1PRM) ainult uuringus ASTRO. Lisaks hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust ühes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga IIb faasi sissejuhatava ravi annuse leidmise uuringus (QUASAR sissejuhatava ravi annusevahemiku uuring), milles osalev haavandilise koliidiga patsientide rühm oli sarnane III faasi sissejuhatava ravi uuringus osalenutega.

Haiguse aktiivsust hinnati modifitseeritud Mayo skooriga (*modified Mayo score*, mMS): see kolmeosaline Mayo skoor (0...9) koosnes järgmiste alamskooride summast (iga alamskoor 0...3): roojamissagedus (*stool frequency*, SFS), rektaalne veritsus (*rectal bleeding*, RBS) ja keskselt hinnatud endoskoopia leiud (*endoscopy*, ES). Mõõdukat kuni rasket aktiivset haavandilist koliiti määratleti kui mMS vahemikus 5...9, RBS ≥ 1 ja ES 2 (määratletud kui oluline erüteem, puuduv vaskulaarne joonis, limaskesta haprus ja/või erosioonid) või ES 3 (määratletud kui spontaanne veritsus ja haavandumine).

Sissejuhatava ravi uuring: QUASAR IS

Sissejuhatava ravi uuringus QUASAR IS randomiseeriti patsiendid suhtega 3 : 2 saama kas 200 mg guselkumabi või platseebot intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Kokku hinnati 701 patsienti. Ravieelne mMS-i mediaan oli 7, sh 35,5%-l patsientidest oli ravieelne mMS vahemikus 5...6 ja 64,5%-l oli mMS vahemikus 7...9 ning 67,9%-l patsientidest oli ravieelne ES 3. Vanuse mediaan oli 39 aastat (vahemikus 18...79 aastat); 43,1% olid naissoost ning 72,5% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 21,4% asiaatide ja 1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosalitsülaate, MTX, 6-MP, AZA ja/või suukaudseid kortikosteroide. Ravieelselt said 72,5% patsientidest aminosalitsülaate, 20,8% patsientidest said immunomodulaatoreid (MTX, 6-MP või AZA) ja 43,1% patsientidest said kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi või JAK inhibiitorite kasutamine oli keelatud.

Kokku 49,1%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi ja/või ravi JAK inhibiitoriga. Neist patsientidest vastavalt 87,5%-l, 54,1%-l ja 18%-l oli varem ebaõnnestunud ravi TNF blokaatoriga, vedolizumabiga või JAK inhibiitoriga ning 47,4%-l oli ebaõnnestunud kaks või enam sellist ravi. Kokku 48,4% patsientidest ei olnud varem saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ning 2,6% olid varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS skoori järgi 12. nädalal. Teised tulemusnäitajad 12. nädalal olid sümptomaatiline remissioon, endoskoopiline paranemine, kliiniline ravivastus, limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis, väsimuse ravivastus ja remissioon IBDQ alusel (tabel 13).

Guselkumabi rühmas oli 12. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 13. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR IS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 200 mg intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Ravierinevus (95% CI)
Kliiniline remissioon^b			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	23% (n=421)	15% (10%; 20%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	12% (n=137)	32% (n=202)	20% (12%; 28%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 14%)
Sümptomaatiline remissioon^f			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	50% (n=421)	29% (23%; 36%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	26% (n=137)	60% (n=202)	34% (24%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	14% (n=136)	38% (n=208)	24% (16%; 33%)
Endoskoopiline paranemine^g			
Kogu populatsioon	11% (n=280)	27% (n=421)	16% (10%; 21%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	17% (n=137)	38% (n=202)	21% (12%; 30%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	5% (n=136)	15% (n=208)	10% (4%; 16%)
Kliiniline ravivastus^h			
Kogu populatsioon	28% (n=280)	62% (n=421)	34% (27%; 41%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	35% (n=137)	71% (n=202)	36% (26%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	20% (n=136)	51% (n=208)	32% (22%; 41%)
Limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalisⁱ			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	24% (n=421)	16% (11%; 21%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	11% (n=137)	33% (n=202)	22% (13%; 30%)

Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 15%)
Väsimuse ravivastus^j			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	41% (n=421)	20% (13%; 26%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	29% (n=137)	42% (n=202)	12% (2%; 23%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	13% (n=136)	38% (n=208)	25% (17%; 34%)
Remissioon IBDQ alusel^k			
Kogu populatsioon	30% (n=280)	51% (n=421)	22% (15%; 29%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	34% (n=137)	62% (n=202)	28% (18%; 38%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	24% (n=136)	39% (n=208)	15% (5%; 25%)

^a 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal.

^b Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta.

^c $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Mantel-Haenszeli meetodi alusel (kohandatud vastavalt stratifikatsiooniteguritele: ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ja ravieelselt samaaegne kortikosteroidide kasutamine).

^d Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas ja 11 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.

^f Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.

^g Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta.

^h Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.

ⁱ Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonide vastavalt Geboes'i klassifikatsioonistüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.

^j Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „PROMIS-Fatigue Short form 7a“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes ravieelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.

^k Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) skoor ≥ 170 .

Uuringusse QUASAR IS ja sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringusse QUASAR kaasati ka 48 patsienti, kelle ravieelne mMS oli 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 . Patsientidel, kelle ravieelne mMS oli 4, oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga (mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise järgi 12. nädalal) kooskõlas mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi kogupopulatsiooniga.

Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist juba 2. nädalal ning see vähenemine jätkus 12. nädalani.

Säilitusravi uuring: QUASAR MS

Uuringus QUASAR MS hinnati 568 patsienti, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12. nädalaks pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR. Uuringus QUASAR MS randomiseeriti need patsiendid saama subkutaanse säilitusravi skeemi alusel kas 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel, 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel või platseebot 44 nädalat.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS-i alusel 44. nädalal. Teised tulemusnäitajad 44. nädalal hõlmasid muu hulgas (loetelu ei ole täielik) sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni, histoloogilist limaskestast paranemist endoskoopia materjalis, väsimuse ravivastust ja remissiooni IBDQ alusel (tabel 14).

Mõlemas guselkumabi rühmas oli 44. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 14. 44. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR MS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanse süstena ^a %	200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanse süstena ^b %	Ravierinevus (95% CI)	
				100 mg guselkumabi	200 mg guselkumabi
Kliiniline remissioon ^c					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	45% (n=188)	50% (n=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	58% (n=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Sümptomaatiline remissioon ^h					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	70% (n=188)	69% (n=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	46% (N=108)	74% (N=105)	76% (N=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	24% (n=75)	65% (n=77)	60% (n=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon ⁱ					
Kogu populatsioon ^d	18% (n=190)	45% (n=188)	49% (n=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	7% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoskoopiline paranemine ^j					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	49% (n=188)	52% (n=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	53% (n=105)	59% (n=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	45% (n=77)	42% (n=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)

Limaskestast histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^k					
Kogu populatsioon ^d	17% (n=190)	44% (n=188)	48% (n=190)	26% (17%; 34%) ^c	30% (21%; 38%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	23% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	38% (n=77)	39% (n=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Kliiniline ravivastus^l					
Kogu populatsioon ^d	43% (n=190)	78% (n=188)	75% (n=190)	34% (25%; 43%) ^c	31% (21%; 40%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	54% (n=108)	83% (n=105)	81% (n=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	28% (n=75)	70% (n=77)	67% (n=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalal patsientidel, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12. nädalaks pärast sissejuhatavat ravi					
Kogu populatsioon ^a	34% (n=59)	61% (n=66)	72% (n=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	34% (n=41)	65% (n=43)	79% (n=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	27% (n=15)	60% (n=20)	56% (n=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Endoskoopiline normaliseerumineⁿ					
Kogu populatsioon ^d	15% (n=190)	35% (n=188)	34% (n=190)	18% (10%; 27%) ^c	17% (9%; 25%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	20% (n=108)	38% (n=105)	42% (n=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	31% (n=77)	24% (n=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Väsimuse ravivastus^o					
Kogu populatsioon ^d	29% (n=190)	51% (n=188)	43% (n=190)	20% (11%; 29%) ^c	13% (3%; 22%) ^m
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	36% (n=108)	51% (n=105)	53% (n=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	47% (n=77)	32% (n=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)

Remissioon IBDQ alusel ^p					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	64% (n=188)	64% (n=190)	26% (17%; 36%) ^c	26% (16%; 35%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	49% (n=108)	68% (n=105)	74% (n=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	58% (n=77)	53% (n=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 8 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.

^b 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 4 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.

^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta haavuseteta.

^d Patsiendid, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.

^e $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele.

^f Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas, 6 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 6 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.

^h Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.

ⁱ Ei vajanud üldse ravi kortikosteroididega vähemalt 8 nädalat enne 44. nädalat ning vastas ka kliinilise remissiooni kriteeriumitele 44. nädalal.

^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta haavuseteta.

^k Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude vastavalt Geboes'i klassifikatsioonisüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.

^l Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.

^m $p < 0,01$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele

ⁿ Endoskoopia alamskoor 0.

^o Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „*PROMIS-Fatigue Short form 7a*“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes sissejuhatava ravi eelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.

^p Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (*Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) skoor ≥ 170 .

^q Isikud, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.

^r Lisaks olid veel 3 patsienti platseeborühmas, 3 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 3 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringutes QUASAR IS ja QUASAR MS tõestati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust sõltumata vanusest, soost, rassist, kehakaalust ja varasemast ravist bioloogilise ravimi või JAK inhibiitoriga.

Uuringus QUASAR MS said suure põletikukoormusega patsiendid pärast sissejuhatava annustamiskeemi läbimist täiendavat kasu 200 mg guselkumabi subkutaansest manustamisest iga 4 nädala järel võrreldes 100 mg subkutaanse manustamisega iga 8 nädala järel. Nende patsientide seas, kelle CRP sisaldus pärast sissejuhatava annustamise läbimist oli > 3 mg/l, täheldati kliiniliselt olulist arvulist erinevust $> 15\%$ kahe guselkumabi annuserühma vahel järgmiste 44. nädala tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon (48% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), kliinilise remissiooni püsimine (88% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 50% 100 mg iga 8 nädala järel), kortikosteroididevaba kliiniline remissioon (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), endoskoopiline paranemine (52% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 35% 100 mg iga 8 nädala järel) ja limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 29% 100 mg iga 8 nädala järel).

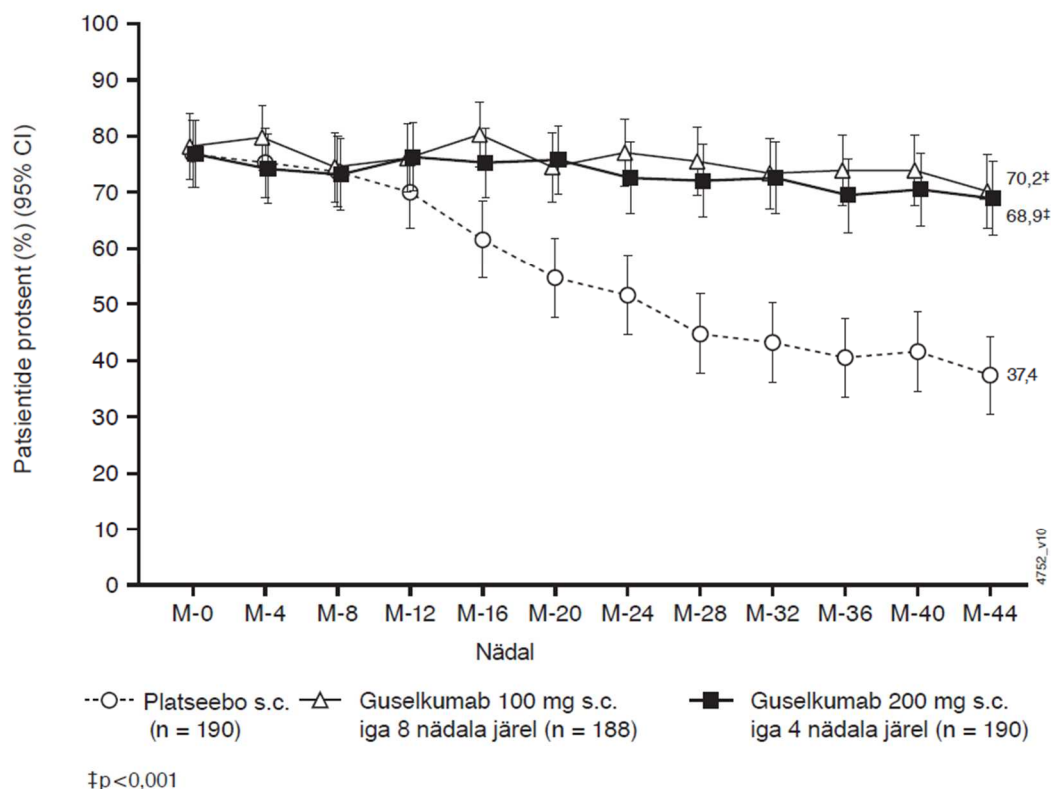
Uuringusse QUASAR MS kaasati 31 patsienti, kellel oli sissejuhatava ravi eelne mMS 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 , kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus

QUASAR. Nende patsientide puhul oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga, mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise alusel 44. nädalal, kooskõlas kogupopulatsiooniga.

Sümptomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus QUASAR MS määratleti sümptomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 44. nädalal mõlemas guselkumabi rühmas, samas kui platseeborühmas täheldati halvenemist (joonis 8):

Joonis 8. Uuringus QUASAR MS 44. nädalaks sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



Patsiendid, kes saavutasid 24. nädalal ravivastuse guselkumabi pikendatud raviga

Guselkumabiga ravitud patsiendid, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, said 200 mg guselkumabi subkutaanselt 12., 16. ja 20. nädalal. Uuringus QUASAR IS osalenud guselkumabiga ravitud 120-st patsiendist, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, saavutas 24. nädalal kliinilise vastuse 66 patsienti (55%). 24. nädalal guselkumabiga ravivastuse saavutanud patsiendid jätkasid uuringus QUASAR MS, kus neile manustati 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel. Uuringu QUASAR MS 44. nädalal püsis kliiniline ravivastus 83 patsiendil 123-st (67%) ja kliinilise remissiooni saavutas 37 patsienti 123-st (30%).

Efektiivsuse taastumine pärast guselkumabi ravivastuse kadumist

Üheksateist patsienti, kellele manustati 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel ja kellel esines esmakordne ravivastuse kadumine (10%) 8. kuni 32. nädalal uuringus QUASAR MS, said guselkumabi pimevaliku alusel annuses 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel ning neist saavutasid 12 nädala pärast sümptomaatilise ravivastuse 11 patsienti (58%) ja sümptomaatilise remissiooni saavutasid 5 patsienti (26%).

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

Histoloogilist remissiooni määratleti kui Geboes'i histoloogilist skoori ≤ 2 B.0 (neutrofiilide puudumine limaskestas [nii päriskihis kui ka epiteelis], krüptide destruktsiooni puudumine,

erosioonide, haavandumise või granulatsioonikoe puudumine vastavalt Geboes'i klassifitseerimissüsteemile). Uuringus QUASAR IS saavutasid histoloogilise remissiooni 12. nädalal 40% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 19% platseeborühma patsientidest. Uuringus QUASAR MS saavutasid histoloogilise remissiooni 44. nädalal 59% ja 61% patsientidest, kes said raviks 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, ning 27% platseeborühma patsientidest.

Limaskesta endoskoopilise välimuse normaliseerumist määratleti kui ES 0. Uuringus QUASAR IS saavutasid endoskoopilise normaliseerumise 12. nädalal 15% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 5% platseeborühma patsientidest.

Histoloogilis-endoskoopiline limaskesta koondtulemusnäitaja

Kombinatsiooni sümptomaatilise remissioonist, endoskoopilisest normaliseerumisest, histoloogilisest remissioonist ja rooja kalprotektiini sisaldusest ≤ 250 mg/kg 44. nädalal saavutas suurem osakaal patsientidest, kes said kas 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 22% ja 28% vs. 9%).

Terviseiga seotud elukvaliteet

12. nädalal esinesid uuringus QUASAR IS guselkumabi saavatel patsientidel platseeborühmast suuremad ja kliiniliselt olulised paranemised võrreldes ravieelsega põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis, mida hinnati IBDQ koguskoori alusel, ja kõigis IBDQ domeeni skoorides (soolesümptomid, sh kõhuvalu ja roojamistung, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon). Need paranemised püsisid guselkumabiga ravitud patsientidel uuringus QUASAR MS kuni 44. nädalani.

Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimised

Uuringus QUASAR IS esines 12. nädalaks haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi guselkumabi rühmas väiksemal osakaalul patsientidest kui platseeborühmas (1,9%; 8/421 vs. 5,4%; 15/280).

ASTRO

Uuringus ASTRO randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas guselkumabi 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot.

Kokku hinnati 418 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 40 aastat (vahemik 18...80 aastat); 38,8% olid naised ning 64,6% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 28,9% asiaatide ja 3,1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosaltsülaate, immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või suukaudseid kortikosteroide (kuni 20 mg prednisooni või ekvivalenti ööpäevas). Ravieelselt sai 77,3% patsientidest aminosaltsülaate, 20,1% patsientidest immunomodulaatoreid ja 32,8% patsientidest kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi, JAK inhibiitorid või S1PRM-id ei olnud lubatud. Kokku 40,2%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline, JAK inhibiitori ja/või S1PRM ravi, 58,1% ei olnud varem bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ja/või S1PRM-i saanud ning 1,7% olid varem saanud ravi bioloogilise ravimi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-iga, mis ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringus ASTRO oli esmane tulemusnäitaja kliiniline remissioon 12. nädalal, mida määratleti mMS alusel. 12. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kliinilist ravivastust ja histoloogilis-endoskoopilist limaskesta paranemist (vt tabel 15). 24. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid kliinilist remissiooni ja endoskoopilist paranemist (vt tabel 16).

Tabel 15. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg subkutaanne sissejuhatav ravi ^a %	Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI) ^b
Kliiniline remissioon^c			
Kogu populatsioon	6% (n=139)	28% (n=279)	21% (15%; 28%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	9% (n=79)	36% (n=164)	27% (18%; 37%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	4% (n=56)	16% (n=112)	12% (3%; 20%)
Süмптоomaatiline remissioon^d			
Kogu populatsioon	21% (n=139)	51% (n=279)	30% (22%; 39%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	25% (n=79)	59% (n=164)	34% (22%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	14% (n=56)	41% (n=112)	26% (13%; 39%)
Endoskoopiline paranemine^h			
Kogu populatsioon	13% (n=139)	37% (n=279)	24% (17%; 32%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	46% (n=164)	28% (17%; 40%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	24% (n=112)	16% (6%; 26%)
Kliiniline ravivastusⁱ			
Kogu populatsioon	35% (n=139)	66% (n=279)	31% (22%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	42% (n=79)	71% (n=164)	30% (17%; 43%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	25% (n=56)	57% (n=112)	31% (17%; 45%)
Limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^j			
Kogu populatsioon	11% (n=139)	30% (n=279)	20% (12%; 27%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	14% (n=79)	38% (n=164)	25% (14%; 35%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	19% (n=112)	11% (1%; 20%)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal

^b Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).

^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta

^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0

^e p < 0,001

^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas ja 3 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit või S1PRM-i ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud

^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise koliidi ravis

^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta

ⁱ Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1

^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta ja Geboes'i skoor $\leq 3,1$ (sh neutrofiilide infiltratsioon < 5% krüptidest, puudub krüptide destruktioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude)

Tabel 16. 24. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansed süstet ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansed süstet ^b %	Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Kliiniline remissioon ^d					
Kogu populatsioon	9% (n=139)	35% (n=139)	36% (n=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	13% (n=79)	49% (n=81)	43% (n=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	16% (n=57)	27% (n=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoskoopiline paranemine ^h					
Kogu populatsioon	12% (n=139)	40% (n=139)	45% (n=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	54% (n=81)	52% (n=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	19% (n=57)	36% (n=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel

^b 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel

^c Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).

^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta

^e $p < 0,001$

^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas, 1 patsient 100 mg guselkumabi rühmas ja 2 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud ravi bioloogilise ravimiga, JAK inhibiitoriga või S1PRM-iga ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud

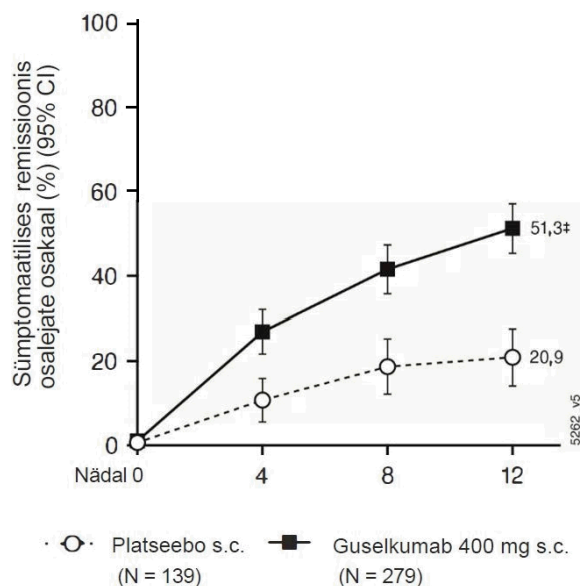
^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise koliidi ravis

^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta

Sümptomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus ASTRO määratleti sümptomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 12. nädalani; võrreldes platseeborühmaga saavutati guselkumabi rühmas sümptomaatiline remissioon suuremal osakaalul patsientidest (joonis 9):

Joonis 9. Uuringus ASTRO 12. nädalaks sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



†p<0,001

Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal.

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

12. nädalaks saavutas histoloogilise remissiooni 44% patsientidest, kes said 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina, võrreldes 20% patsientidega platseeborühmas.

24. nädalaks saavutas endoskoopilise normaliseerumise vastavalt 21% ja 26% patsientidest, kes said raviks 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina ja seejärel kas 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena 16. nädalal ning edasi iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena 12. nädalal ning edasi iga 4 nädala järel, võrreldes 4% patsientidega platseeborühmas.

Kõhuvalu ja roojamistung

12. nädalal ei esinenud kõhuvalu (56% vs. 31%) ja roojamistungi (49% vs. 24%) suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina saanud patsientidest võrreldes platseeboga.

Tervisega seotud elukvaliteet

Haigusespetsiifilist tervisega seotud elukvaliteeti hinnati IBDQ alusel. 12. nädalaks saavutati IBDQ remissioon suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi kombineeritud subkutaanse ravina saanud patsientidest (61%) võrreldes platseeboga (34%).

Crohni tõbi

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse kadumine või kes ei talunud suukaudseid kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või bioloogilist ravi (TNF blokaatorid või vedolizumab): need olid kaks identse ülesehitusega 48-nädalast mitmekeskuselist randomiseeritud topeltpimedat platsebo- ja toimeainekontrolliga (ustekinumab) paralleelrühmadega uuringut (GALAXI 2 ja GALAXI 3) ning üks 24-nädalane mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuring (GRAVITI). Kõigil kolmel uuringul oli katkematu raviga disain: guselkumabi rühma (või ustekinumabi rühma uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3) randomiseeritud patsiendid said sama ravi kogu uuringu kestel.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

III faasi uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 määratleti mõõdukat kuni rasket aktiivset Crohni tõbe Crohni tõve aktiivsuseindeksi (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ning Crohni tõve lihtsa endoskoopilise skooriga (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD), mille väärtus oli ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel). GALAXI 2/3 lisakriteeriumite hulka kuulusid ööpäevane keskmine roojamissagedus (*stool frequency*, SF) > 3 või keskmine ööpäevane kõhuvaluskoor (*abdominal pain*, AP) > 1 .

Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 randomiseeriti patsiendid suhtega 2 : 2 : 2 : 1 saama ühte järgmistest: 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel; või 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või ustekinumabi annuses ligikaudu 6 mg/kg intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalalning seejärel 90 mg ustekinumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või platseebot. Platseeboga ravivastust mittesaavutanud patsientidele manustati alates 12. nädalast ustekinumabi.

Uuringutes GALAXI 2 (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) hinnati kokku 1021 patsienti. Vanuse mediaan oli 34 aastat (vahemik 18...83 aastat), 57,6% olid mehed; 74,3% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 21,3% asiaatidena ja 1,5% mustanahalistena.

Uuringus GALAXI 2 oli 52,8%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 7,5% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,9% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 5,3% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 37,4% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 29,9% patsientidest.

Uuringus GALAXI 3 oli 51,9%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,3% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 9,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,5% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 6,6% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 36,1% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 30,2% patsientidest.

Tabelites 17 (12. nädal) ja 18 (48. nädal) on esitatud uuringute GALAXI 2 ja GALAXI 3 peamiste kaastulemusnäitajate ja oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed võrreldes platseeboga. Oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed 48. nädalal võrreldes ustekinumabiga on esitatud tabelites 19 ja 20.

Tabel 17. Peamistele kaas- ja olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 12. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad				
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal				
Kogu populatsioon	22% (n=76)	47% ⁱ (n=289)	15% (n=72)	47% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	18% (n=34)	50% (n=121)	15% (n=27)	50% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	23% (n=39)	45% (n=150)	15% (n=39)	47% (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^e 12. nädalal				
Kogu populatsioon	11% (n=76)	38% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	36% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	15% (n=34)	51% (n=121)	22% (n=27)	41% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	5% (n=39)	27% (n=150)	8% (n=39)	31% (n=150)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad				
PRO-2 remissioon^f 12. nädalal				
Kogu populatsioon	21% (n=76)	43% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	42% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	24% (n=34)	43% (n=121)	15% (n=27)	47% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	13% (n=39)	41% (n=150)	13% (n=39)	39% (n=150)
Väsimuse ravivastus^g 12. nädalal				
Kogu populatsioon	29% (n=76)	45% ^j (n=289)	18% (n=72)	43% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	32% (n=34)	48% (n=121)	19% (n=27)	46% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	26% (n=39)	41% (n=150)	18% (n=39)	43% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^h 12. nädalal				
Kogu populatsioon	1% (n=76)	15% (n=289)	8% (n=72)	16% (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	3% (n=34)	22% (n=121)	19% (n=27)	25% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	0% (n=39)	9% (n=150)	0% (n=39)	9% (n=150)

^a Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal – selles tabeliveerus on kahe guselkumabi ravirühma kombineeritud andmed, sest patsiendid said kuni 12. nädalani intravenooset sissejuhatavat ravi sama annustamisskeemi alusel.

^b Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150.

^c Lisaks olid veel 9 patsienti platseeborühmast ja 38 patsienti 200 mg guselkumabi intravenoosse ravi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^d Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid või vedolizumab) suhtes.

^e Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2.

^f PRO-2 remissiooni määratleti kui AP (köhuvalu) keskmist ööpäevast skoori ≤ 1 ning SF (roojamissagedus) keskmist ööpäevast skoori ≤ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

^g Väsimuse ravivastust määratleti kui lühiküsimustiku „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ skoori ≥ 7-punktilist paranemist.

^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2.

ⁱ p < 0,001

^j p < 0,05

Tabel 18. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Platseebo	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^b	Platseebo (N=72)	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^b
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^c 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	12% (n=76)	45% ^e (n=143)	51% ^e (n=146)	14% (n=72)	44% ^e (n=143)	48% ^e (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	7% (n=76)	38% ^e (n=143)	38% ^e (n=146)	6% (n=72)	33% ^e (n=143)	36% ^e (n=150)

^a Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.

^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.

^c Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.

^d Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Osalejad, kes vastasid ebapiisava ravivastuse kriteeriumitele 12. nädalal, loeti ravivastuseta uuritavate hulka ka 48. nädalal, sõltumata raviharust.

Tabel 19. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* ustekinumabi puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal						
Kogu populatsioon	39% (n=143)	42% (n=143)	49% (n=146)	28% (n=148)	41% ^k (n=143)	45% ^k (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^e 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	42% (n=143)	49% (n=143)	56% (n=146)	32% (n=148)	47% (n=143)	49% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^f 48. nädalal						
Kogu populatsioon	20% (n=143)	27% (n=143)	24% (n=146)	13% (n=148)	24% ^k (n=143)	19% (n=150)
Kliiniline remissioon^g 48. nädalal						
Kogu populatsioon	65% (n=143)	64% (n=143)	75% (n=146)	61% (n=148)	66% (n=143)	66% (n=150)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^h 48. nädalalⁱ						
Kogu populatsioon	61% (n=143)	63% (n=143)	71% (n=146)	59% (n=148)	64% (n=143)	64% (n=150)
Püsiv kliiniline remissioonⁱ 48. nädalal						
Kogu populatsioon	45% (n=143)	46% (n=143)	52% (n=146)	39% (n=148)	50% (n=143)	49% (n=150)

PRO-2 remissioon^j 48. nädalal						
Kogu populatsioon	59% (n=143)	60% (n=143)	69% (n=146)	53% (n=148)	58% (n=143)	56% (n=150)
^a	Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^b	Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstet iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^c	Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstet iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^d	Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.					
^e	Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .					
^f	Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .					
^g	Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .					
^h	Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.					
ⁱ	Püsivat kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori $< 150 \geq 80\%$ -l kõigist visiitidest ajavahemikus alates 12. nädalast kuni 48. nädalani (vähemalt 8 visiiti 10-st), kaasa arvatud 48. nädalal.					
^j	PRO-2 remissiooni määratleti kui AP keskmist ööpäevast skoori ≤ 1 ning SF keskmist ööpäevast skoori ≤ 3 , kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.					
^k	$p < 0,05$					
^l	48. nädala ravivastuseid hinnati sõltumatult 12. nädala kliinilisest ravivastusest					

Tabel 20. Efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi versus ustekinumabi puhul 48. nädalal GALAXI 2 ja GALAXI 3 koanduuringutes

	Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg → 90 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^b	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal			
Kogu populatsioon	34% (n=291)	42% (n=286)	47% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	51% (n=116)	55% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	26% (n=156)	37% (n=153)	41% (n=147)
Endoskoopiline ravivastus^g 48. nädalal			
Kogu populatsioon	37% (n=291)	48% (n=286)	53% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	59% (n=116)	59% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	31% (n=156)	43% (n=153)	47% (n=147)
Endoskoopiline remissioon^h 48. nädalal			
Kogu populatsioon	16% (n=291)	25% (n=286)	21% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	19% (n=121)	34% (n=116)	27% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	13% (n=156)	21% (n=153)	14% (n=147)
Kliiniline remissioonⁱ 48. nädalal			
Kogu populatsioon	63% (n=291)	65% (n=286)	70% (n=296)

Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	75% (n=121)	73% (n=116)	77% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	53% (n=156)	61% (n=153)	64% (n=147)

- ^a Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^c Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^d Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.
- ^e Lisaks olid veel 14 patsienti ustekinumabi rühmast, 21 patsienti 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel saanud rühmast ja 17 patsienti 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel saanud rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.
- ^f Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.
- ^g Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .
- ^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .
- ⁱ Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .

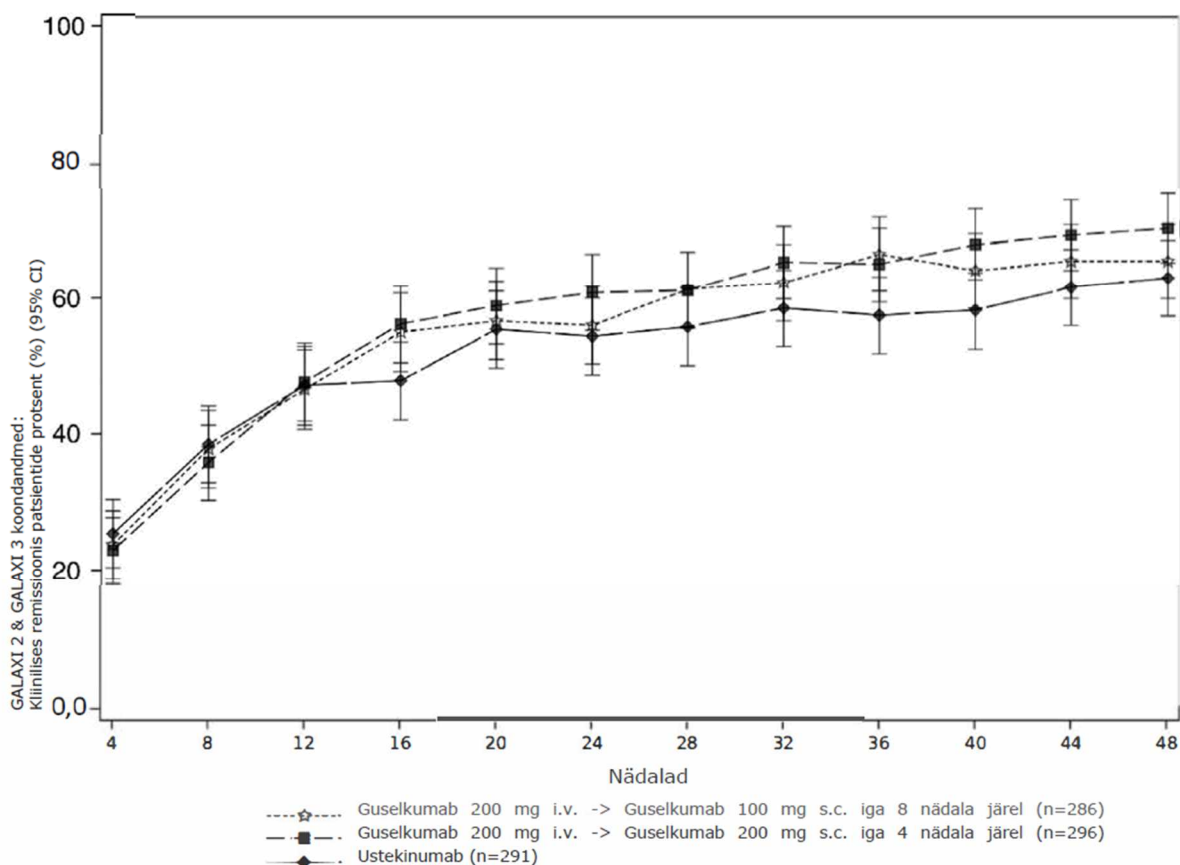
Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 tõendati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust olenemata vanusest, soost, rassist ja kehakaalust.

III faasi GALAXI koonduringute alarühma analüüsis said suure põletikukoormusega patsiendid sissejuhatava ravi järel täiendavat kasu, kui neile manustati subkutaanselt 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel, võrreldes säilitusraviskeemiga, milles manustati subkutaanselt 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel. Kahe guselkumabi annuserühma vahel täheldati kliiniliselt olulist erinevust patsientidel, kellel pärast sissejuhatava ravi läbimist oli CRP > 5 mg/l, järgmiste tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 54,1% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 71,0%); endoskoopiline ravivastus 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 36,5% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 50,5%); ja PRO-2 remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 51,8% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 61,7%).

Kliiniline remissioon ajateljel

CDAI skoorid dokumenteeriti igal patsiendi visiidil. Joonisel 10 on näidatud kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani.

Joonis 10. Kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani GALAXI 2 ja GALAXI 3 koonduringutes



Tervisega seotud elukvaliteet

Võrreldes platseeboga täheldati 12. nädalal guselkumabi ravirühmades suuremat paranemist algtasemest põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis hinnatuna IBDQ koguskoori järgi. Mõlemas uuringus püsis paranemine 48. nädalani.

GRAVITI

III faasi uuringus GRAVITI määratleti mõõdukalt kuni rasket aktiivset Crohni tõbe kui CDAI skoori vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ja CD (SES-CD) skoori ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel) ning keskmist ööpäevast SF skoori ≥ 4 või keskmist ööpäevast AP skoori ≥ 2 .

Uuringus GRAVITI randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot. Kõik platseeborühma patsiendid, kes vastasid päästeravi kriteeriumitele, said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabiga subkutaanselt 16., 20. ja 24. nädalal, millele järgnes 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel.

Kokku hinnati 347 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 36 aastat (vahemik 18...83 aastat), 58,5% olid mehed ning 66% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 21,9% asiaatide ja 2,6% mustanahalistena.

Uuringus GRAVITI oli 46,4%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi, 46,4% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 7,2% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Ravieelselt sai 29,7% patsientidest suukaudseid kortikosteroide ning 28,5% patsientidest sai tavapäraseid immunomodulaatoreid.

Tabelis 21 on esitatud peamiste kaastulemus- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate tulemused võrreldes platseeboga 12. nädalal.

Tabel 21. Peamiste kaas- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 12. nädalal uuringus GRAVITI

	Platseebo	400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena ^a
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad		
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	56% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	25% (n=56)	50% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	60% (n=108)
Endoskoopiline ravivastus^f 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	41% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	27% (n=56)	49% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	33% (n=108)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Kliiniline ravivastus^g 12. nädalal		
Kogu populatsioon	33% (n=117)	73% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	38% (n=56)	68% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	28% (n=53)	78% (n=108)
PRO-2 remissioon^h 12. nädalal		
Kogu populatsioon	17% (n=117)	49% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	18% (n=56)	44% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	52% (n=108)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanselt 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal

^b Kliiniline remissioon: CDAI skoor < 150

^c p < 0,001

^d Lisaks olid veel 8 patsienti platseeborühmast ja 17 patsienti 400 mg subkutaanse guselkumabi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.

^f Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq$ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega.

^g Kliiniline ravivastus: CDAI skoori $\geq$ 100-punktiline vähenemine võrreldes ravieelsega või CDAI skoor < 150.

^h PRO-2 remissioon: AP keskmine ööpäevane skoor $\leq$ 1 ning SF keskmine ööpäevane skoor $\leq$ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

24. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni oluliselt suurem osakaal neist patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 60,9% ja 58,3% vs. 21,4%, mõlemad p-väärtused < 0,001). 48. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni 60% ja 66,1% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

48. nädalaks saavutas endoskoopilise ravivastuse 44,3% ja 51,3% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

Tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus GRAVITI täheldati IBD-ga seotud elukvaliteedi kliiniliselt olulist paranemist hinnatuna IBDQ koguskoori alusel 12. nädalal ja 24. nädalal võrreldes platseeboga.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada guselkumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Naastuline psoriaas lastel

Guselkumabi ohutust ja efektiivsust hinnati ühes mitmekeskuselises randomiseeritud platseebo- ja aktiivse bioloogilise võrdlusravimi kontrolliga uuringus (PROTOSTAR) 120 lapsel ja noorukil vanuses 6 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas ja kes olid valgusravi või süsteemse ravi kandidaadid ning kelle haigus ei olnud piisavalt kontrollitud valgusravi ja/või paiksete teraapiate abil. PROTOSTAR toimus kahes osas. 1. osa hõlmas 16-nädalast randomiseeritud, platseebo- ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga perioodi, millele järgnes ravi ärajätmise ja guselkumabi korduva ravi või ravi alustamise kontrollita periood kuni 52. nädalani. 2. osa hõlmas avatud guselkumabi haru kuni 52. nädalani.

Kaasatud patsientide IGA skoor 5-punktilisel üldise haiguse raskuse skaalal oli ≥ 3 , PASI ≥ 12 ja minimaalne haaratud kehapiindala (BSA) $\geq 10\%$ ning neil oli vähemalt üks järgmistest: 1) väga paksud kolded, 2) kliiniliselt oluline näo, suguelundite või käte/jalgade haaratus, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ või 5) IGA = 4. Uuringusse ei kaasatud tilgakujulise, erütrodermilise ega pustuloosse psoriaasiga patsiente.

1. osas randomiseeriti 92 patsienti vanuses 6 kuni 17 aastat saama subkutaansete süstetena kas guselkumabi (n = 41) või platseebot (n = 25) 0-nädalal, 4. ja 12. nädalal või aktiivset bioloogilist võrdlusravimit (n = 26) üks kord nädalas. 2. osas kaasati veel 28 noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat saama subkutaansete süstetena guselkumabi 0-nädalal, 4. nädalal ja edaspidi iga 8 nädala järel. Guselkumabi rühmas saidid patsiendid, kelle kehakaal oli alla 70 kg, annuse 1,3 mg/kg, mis manustati 45 mg/0,45 ml pen-süstli abil, ja patsiendid, kelle kehakaal oli vähemalt 70 kg, said 100 mg, mis manustati süstli abil.

Esmased kaastulemusnäitajad olid 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja IGA skoori 0 („puhas“) või 1 („minimaalne“) saavutanud patsientide osakaal. Teistest tulemusnäitajate hulka kuulusid muu hulgas 16. nädalaks PASI 90 ravivastuse, IGA skoori 0 („puhas“) või PASI 100 ravivastuse saavutanud patsientide osakaalud.

Uuringu kontrolliga osa 92 patsiendi ravieelsed demograafilised omadused olid üldiselt ravirühmade lõikes võrreldavad. Kokkuvõtteks olid 55% meessoost, 85% europiidsest rassist, keskmine kehakaal oli ligikaudu 57,3 kg ja keskmine vanus oli 12,9 aastat, kusjuures 33% patsientidest olid nooremad kui 12-aastased.

Ravieelsed haiguse omadused olid üldiselt ravirühmade lõikes võrreldavad, kusjuures ravieelne BSA mediaan oli 20%, ravieelne PASI skoori mediaan ligikaudu 17 ja ravieelne IGA skoor „raske“ 20%-l (platseebo) ja 24%-l (guselkumab) patsientidest ning psoriaatiline artriit oli anamneesis 3,3%-l patsientidest.

Naha üldseisund

Guselkumabi ravi tulemusel esines 16. nädalaks märkimisväärne paranemine haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseeboga. Efektiivsuse võtmetulemused uuringu tulemusnäitajate järgi on esitatud alljärgnevas tabelis 22.

Tabel 22. Kokkuvõtte tulemusnäitajatest 16. nädalal uuringus PROTOSTAR

	Platseebo (n = 25)	Guselkumab (n = 41)	P-väärtus
IGA skoorid „puhas“ (0) või „minimaalne“ (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	< 0,001
IGA skoor „puhas“ (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
PASI 75 ravivastusega patsiendid, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	< 0,001
PASI 90 ravivastusega patsiendid, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
PASI 100 ravivastusega patsiendid, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
CDLQI muutus võrreldes ravieelsega, LS keskmine (95% CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = laste dermatoloogilise elukvaliteedi indeks (*Children's Dermatology Life Quality Index*)

^a LS keskmine = vähimruutude keskmine

Pärast uuringu PROTOSTAR 1. osa 16-nädalast platseebokontrolliga perioodi lõpetati ravi guselkumabiga ravitud patsientidel, kes olid 16. nädalaks saavutanud PASI 90 ravivastuse. PASI 90 ravivastuse kadumist täheldati juba 12 nädalat pärast guselkumabiga ravi lõpetamist, kusjuures aja mediaan PASI 90 ravivastuse kadumiseni oli ligikaudu 24 nädalat. Neist guselkumabiga ravitud patsientidest, kellel ei õnnestunud 16. nädalaks PASI 90 ravivastust saavutada, saavutasid 72,2% patsientidest, kes jätkasid ravi guselkumabiga veel 32 nädala jooksul, 52. nädalaks PASI 75 ravivastuse ning 61,1% saavutasid 52. nädalaks PASI 90 ravivastuse.

0-nädalal platseeborühma randomiseeritud patsientidest, kellel ei saavutatud 16. nädalaks PASI 90 ravivastust ja viidi üle saama guselkumabi, saavutasid 52. nädalaks PASI 75 ja PASI 90 ravivastuse vastavalt 95,0% ja 65,0%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse 100 mg subkutaanset süstimist tervetele isikutele saabus guselkumabi keskmine ($\pm$ SD) maksimaalne kontsentratsioon seerumis ($C_{\max}$) $8,09 \pm 3,68$ mikrogrammi/ml ligikaudu 5,5 päeva pärast annustamist. Guselkumabi absoluutne biosaadavus pärast 100 mg ühekordset subkutaanset süstet oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 49%.

Naastulise psoriaasiga patsientidel saavutas guselkumab tasakaalukontsentratsiooni seerumis 20. nädalaks pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel. Kahes III faasi uuringus naastulise psoriaasiga patsientidel olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt ($\pm$ SD) $1,15 \pm 0,73$ mikrogrammi/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrogrammi/ml. Guselkumabi farmakokineetika psoriaatilise artriidiga patsientidel oli sarnane psoriaasiga patsientidel täheldatuga. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist nädalatel 0, 4 ja seejärel iga 8 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis samuti keskmiselt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis keskmiselt ligikaudu 3,8 mikrogrammi/ml.

Guselkumabi farmakokineetika oli haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnane. Pärast 200 mg guselkumabi manustamist soovitatava intravenoosse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel 68,27 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 70,5 mikrogrammi/ml.

Pärast 400 mg guselkumabi manustamist soovitatava subkutaanse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel hinnanguliselt 28,8 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 27,7 mikrogrammi/ml. Kogu süsteemne ekspositsioon (AUC) pärast soovitatavat sissejuhatava ravi annustamisskeemi oli subkutaanse ja intravenoosse sissejuhatava ravi järel sarnane.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel haavandilise koliidiga patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,4 mikrogrammi/ml ja 10,7 mikrogrammi/ml.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel Crohni tõvega patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml ja 10,1 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala terminaalse faasi kestel (V_z) pärast ravimi ühekordset intravenooset manustamist tervetele isikutele jäi kõigi uuringute lõikes vahemikku ligikaudu 7 kuni 10 l.

Biotransformatsioon

Guselkumabi täpset metaboolset rada ei ole kirjeldatud. Kuna guselkumab on inimese IgG mAb, degradeeritakse see eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolseid radu pidi samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Keskmine süsteemne kliirens (CL) pärast ühekordset intravenooset manustamist tervetele isikutele jäi vahemikku 0,288 kuni 0,479 l ööpäevas kõigi uuringute lõikes. Guselkumabi keskmine poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) oli kõigi uuringute lõikes ligikaudu 17 ööpäeva tervetel isikutel ja ligikaudu 15 kuni 18 ööpäeva naastulise psoriaasiga patsientidel ning ligikaudu 17 ööpäeva haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et samaaegne MSPVAde, AZA, 6-MP, suukaudsete korikosteroidide ja csDMARDide nagu MTX kasutamine ei mõjutanud guselkumabi kliirensit.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Guselkumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes ligikaudu annusega proportsionaalselt pärast ühekordsete annuste 10 mg kuni 300 mg subkutaanset süstimist tervetele vabatahtlikele või naastulise psoriaasiga patsientidele. Guselkumabi kontsentratsioonid seerumis olid ligikaudu annusega proportsionaalsed pärast ravimi intravenooset manustamist haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidele.

Lapsed

Mööduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6...17-aastastel lastel ja noorukitel, keda raviti guselkumabi subkutaanse süstega, kasutades 45 mg/0,45 ml pen-süstlit või 100 mg süstlit (vt lõik 4.2), saabusid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis 20. nädalaks ja need olid samas vahemikus nagu täheldatud täiskasvanutel.

Soovitatava annustamisskeemiga saavutatakse naastulise psoriaasiga lastel täiskasvanutega sarnased eeldatavad guselkumabi kontsentratsioonid seerumis kogu kehakaaluvahemikus.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Kokku sai guselkumabi ja kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi 1384 naastulise psoriaasiga patsienti III faasi kliinilistest uuringutest, neist 70 patsienti olid 65-aastased või vanemad, sh 4 patsienti, kes olid 75-aastased või vanemad. 746-st psoriaatilise artriidiga patsiendist, kes olid guselkumabiga kokku puutunud III faasi kliinilistes uuringutes, kokku 38 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja ükski patsient ei olnud 75-aastane ega vanem. 859-st haavandilise koliidiga patsiendist, kes said guselkumabi II/III faasi kliinilistes uuringutes ning lülitati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, kokku 52 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja 9 patsienti olid 75-aastased või vanemad. III faasi kliinilistes uuringutes guselkumabi saanud 1009-st Crohni tõvega patsiendist, kes kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, olid 39 patsienti 65-aastased või vanemad ning 5 patsienti 75-aastased või vanemad.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel näitasid ilmsete muutuste puudumist CL/F hinnangus ≥ 65 -aastastel patsientidel võrreldes < 65 -aastaste patsientidega, mis viitab sellele, et eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Spetsiifilisi uuringuid neeru- või maksakahjustuse mõju hindamiseks guselkumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Muutumatu guselkumabi (IgG mAb) renaalne eliminatsioon on eeldatavasti vähene ega oma suurt tähtsust; samamoodi ei oma maksakahjustus eeldatavasti mõju guselkumabi kliirensile, sest IgG mAb-d elimineeritakse peamiselt intratsellulaarse katabolismi käigus. Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei olnud kreatiniini kliirensil ega maksafunktsioonil olulist mõju guselkumabi kliirensile.

Kehakaal

Guselkumabi kliirens ja jaotusruumala suurenevad koos kehakaalu suurenemisega, kuid kliinilistes uuringutes täheldatud andmed näitavad, et kehakaalu alusel annuse kohandamine ei ole õigustatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja pre-/postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes makaakidega oli guselkumab hästi talutav intravenoosse ja subkutaanse manustamise kasutamisel. Iganädalane subkutaanne manustamine makaakidele annuses 50 mg/kg andis tulemuseks ekspositsiooni (AUC) väärtuse, mis oli vähemalt 23-kordne võrreldes maksimaalsete kliiniliste ekspositsioonidega pärast intravenoosselt manustatud 200 mg annust. Lisaks sellele ei märgatud korduvtoksilisuse uuringute ning kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogiliste sihtuuringute jooksul makaakidel mingeid immunotoksilisi ega kardiovaskulaarset ohutust mõjutavaid farmakoloogilisi toimeid.

Histopatoloogilistel hindamistel ei esinenud preneoplastilisi muutusi loomadel, kes olid saanud ravi kuni 24 nädala jooksul, ega ka pärast 12-nädalast taastumisperioodi, mille käigus oli toimeaine seerumis tuvastatav.

Guselkumabi mutageensust ega kartsinogeensust ei ole uuritud.

Guselkumabi ei leitud makaakide rinnapiimas mõõdetuna 28. sünnijärgsel päeval.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust klaasist süstlis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja küljes nõel. Nõelal on nõelakate ja automaatne nõelapiiraja.
Tremfya on saadaval pakendites, milles on üks süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 süstlit (2 pakendit, kummaski 1).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui olete süstli külmkapist välja võtnud, jätke süstel karpi ja laske sellel soojeneda toatemperatuurini, oodates 30 minutit enne Tremfya süstimist. Süstlit ei tohi loksutada.

Enne kasutamist on soovitatav süstlit visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge, värvitu kuni helekollane ja selles võib olla veidi väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Tremfya't ei tohi kasutada, kui lahus on hägune või selle värvus on muutunud või kui selles on suuri nähtavaid osakesi.

Igasse pakendisse on lisatud infoleht „Kasutusjuhend“, milles on täpselt kirjeldatud süstli ettevalmistamist ja süstimist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1234/001 1 süstel
EU/1/17/1234/004 2 süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. november 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis
Tremfya 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tremfya 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi (*guselkumabum*) 1 ml lahuses.

Tremfya 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi (*guselkumabum*) 1 ml lahuses.

Guselkumab on hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 lambda (IgG1λ) monoklonaalne antikeha (mAb).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Lahus on selge ja värvitu kuni helekollane ning võib sisaldada väikses koguses väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi; lahuse pH sihtväärtus 5,8 ja ligikaudne osmolaarsus 367,5 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas täiskasvanutel

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kes on süsteemse ravi kandidaadid.

Psoriaatiline artriit

Tremfya üksinda või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus eelnevale ravile haigust modifitseeriva antireumaatilise ravimiga või ei ole seda talunud (vt lõik 5.1).

Haavandiline koliit

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

Crohni tõbi

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

See ravimpreparaat on ette nähtud kasutamiseks arsti juhtimise ja järelevalve all, kes on kogenud nende seisundite diagnoosimises ja ravis, mille puhul see on näidustatud.

Annustamine

Naastuline psoriaas

Soovitav annus on 100 mg subkutaanse süstena 0-nädalal ja 4. nädalal, seejärel säilitusannustena iga 8 nädala järel.

Patsientidel, kellel pärast 16-nädalast ravi ei täheldata ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Psoriaatiline artriit

Soovitav annus on 100 mg subkutaanse süstena 0-nädalal ja 4. nädalal, seejärel säilitusannustena iga 8 nädala järel. Patsientide puhul, kellel on kliinilisel hinnangul suur risk liigesekahjustuse tekkeks, võib kaaluda annust 100 mg iga 4 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kellel pärast 24-nädalast ravi ei täheldata mingit ravivastust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Haavandiline koliit

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). 200 mg annuse kohta vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Crohni tõbi

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). 200 mg annuse kohta vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb jätkata annustamist tavapärasel raviskeemis ette nähtud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

≥ 65-aastaste patsientide kohta on andmed piiratud ja ≥ 75-aastaste patsientide kohta on andmed väga piiratud (vt lõik 5.2).

Neeru- või maksakahjustus

Tremfya't ei ole nendes patsiendirühmades uuritud. Üldiselt ei ole nende seisundite puhul oodata erilist mõju monoklonaalsete antikehade farmakokineetikale ning annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Lisateavet guselkumabi eliminatsiooni kohta vt lõik 5.2.

Lapsed

Tremfya ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel haavandilise koliidi, Crohni tõve ja psoriaatilise artriidiga patsientidel ning alla 6-aastastel psoriaasiga patsientidel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Tremfya 100 mg süstelahust pen-süstlis ei soovitata kasutada alla 18-aastastel lastel seoses ebapiisavate ohutuse ja efektiivsuse andmetega. Antud hetkel teadaolevad andmed teiste ravimvormide kohta on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Ainult subkutaanne. Süstekohad on kõht, reis ja õlavarre tagakülg. Tremfya't ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav, kõva, paksenenud või ketendav. Võimalusel tuleb vältida süstimist kohtadesse, kus nahal on psoriaatiline lööve.

Pärast õige subkutaanse süste tehnika omandamist võivad patsiendid Tremfya't ise süstida, kui arst leiab, et see on asjakohane. Siiski peab arst tagama patsientide sobiva meditsiinilise jälgimise. Patsiente tuleb juhendada, et nad süstiksid kogu lahuse koguse vastavalt ravimi karpi lisatud infolehele „Kasutusjuhend“.

Juhised ravimpreparaadi ettevalmistamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt olulised aktiivsed infektsioonid (nt aktiivne tuberkuloos, vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Guselkumab võib suurendada infektsiooniriski. Ravi ei tohi alustada, kui patsiendil on mis tahes kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon, seni kuni infektsioon on taandunud või adekvaatselt ravitud.

Guselkumabiga ravi saavaid patsiente tuleb teavitada, et nad peavad pöörduma abi saamiseks arsti poole, kui neil tekivad kliiniliselt olulise kroonilise või ägeda infektsiooni nähud või sümptomid. Kui patsiendil areneb kliiniliselt oluline või tõsine infektsioon või ta ei allu standardsele ravile, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ravi katkestada, kuni infektsioon on taandunud.

Ravieelne tuberkuloosiuuring

Enne ravi alustamist peab patsiente uurima tuberkuloosi (Tb) infektsiooni suhtes. Patsiente, kes saavad ravi guselkumabiga, tuleb jälgida aktiivse Tb nähtude ja sümptomite suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi. Patsientidel, kellel on eelnevas anamneesis latentne või aktiivne Tb ning ei ole võimalik kinnitada adekvaatse ravikuuri läbimist, tuleb enne ravi alustamist kaaluda Tb-vastast ravi.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Mõned tõsised ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid mitu päeva pärast guselkumabiga ravi saamist, sh urtikaaria ja düspnoe juhud. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni esinemisel tuleb otsekohe katkestada guselkumabi manustamine ja rakendada sobivat ravi.

Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemised

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes täheldati guselkumabiga iga 4 nädala järel ravitud patsientidel maksaensüümide aktiivsuse suurenemist sagedamini kui guselkumabiga iga 8 nädala järel ravitud või platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Kui psoriaatilise artriidi korral määratakse ravi guselkumabiga iga 4 nädala järel, on soovitatav maksaensüüme kontrollida enne ravi alustamist ja edaspidi vastavalt patsiendi tavapärasele ravile. Kui täheldataksealaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist ja kahtlustatakse ravimist tingitud maksakahjustust, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni selle diagnoosi välistamiseni.

Immuniseerimised

Enne ravi alustamist peab kaaluma kõigi vajalike immuniseerimiste teostamist vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhiste. Patsientidele, keda ravitakse guselkumabiga, ei tohi samaaegselt manustada elusvaktsiine. Puuduvad andmed immuunvastuse kohta elus- või inaktiveeritud vaktsiinidele.

Enne elusviirus- või elusbaktervaktsiiniga immuniseerimist tuleb ravi katkestada vähemalt 12 nädalaks pärast viimase annuse manustamist ning ravi võib jätkata vähemalt 2 nädala möödumisel vaktsineerimisest. Ravi määravad arstid peavad tutvuma konkreetse vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõttega, et saada lisateavet ja juhiseid immunosuppressantide samaaegse kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed CYP450 substraatidega

Ühes I faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel ei olnud muutused pärast guselkumabi ühekordset annustamist midasolaami, S-varfariini, omeprasooli, dekstrometorfaani ja kofeiini süsteemsetes ekspositsioonides (C_{max} ja AUC_{inf}) kliiniliselt olulised, mis viitab sellele, et koostoimed guselkumabi ja erinevate CYP ensüümide substraatide (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP1A2) vahel on ebatõenäolised. Puudub vajadus annuse kohandamiseks guselkumabi manustamisel koos CYP450 substraatidega.

Samaaegne immunosupressiivne ravi või valgusravi

Psoriaasi uuringutes ei ole uuritud guselkumabi ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis immunosupressantidega, sh bioloogiliste ravimite või valgusraviga. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud immunomodulaatorite (nt asatiopriin [AZA], 6-merkaptopuriin [6-MP]) ega kortikosteroidide samaaegne kasutamine ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast ravi.

Rasedus

Guselkumabi kasutamise kohta raseduse ajal on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on parem vältida Tremfya kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

On teadmata, kas guselkumab eritub inimese rinnapiima. Teadaolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimese paari sünnitusjärgse päeva jooksul ning seejärel väheneb nende hulk kiiresti väikeste kontsentratsioonideni; seega ei saa sel perioodil välistada riski rinnapiimaga toidetavale lapsele. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või loobuda ravist Tremfya'ga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Teave guselkumabi eritumise kohta loomade (makaagid) piima: vt lõik 5.3.

Fertiilsus

Guselkumabi mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tremfya ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimena hingamisteede infektsioonidest (ligikaudu 8%-l patsientidest haavandilise koliidi uuringutes, 11%-l patsientidest Crohni tõve uuringutes ja 15%-l patsientidest psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes).

Tremfya'ga ravitud patsientide üldised ohutusprofiilid on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis esinesid psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve kliinilistes uuringutes, samuti turuletulekujärgse kogemuse jooksul teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmist kokkuleppelist jaotust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Herpes simplex</i> infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Tinea</i> infektsioonid (jalaseen)
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus
	Harv	Anafülaksia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Süstekoha reaktsioonid
Uuringud	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide arvu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena suurenenud transaminaaside aktiivsusest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, hüpertransaminaseemia) guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (8,6% iga 4 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas ja 8,3% iga 8 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas) kui platseeborühmas (4,6%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena transaminaaside suurenenud aktiivsusest (vt eespool) 12,9% patsientidest iga 4 nädala järel ravi saanud rühmas ja 11,7% patsientidest iga 8 nädala järel ravi saanud rühmas.

Laboratoorsete hinnangute põhjal jäi enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemistest (ALAT ja

ASAT) $\leq 3 \times$ normi ülempiiri (ULN, *upper limit of normal*) piiridesse. Transaminaaside aktiivsuse suurenemised vahemikus $> 3 \text{ kuni } \leq 5 \times \text{ULN}$ ja $> 5 \times \text{ULN}$ olid väikse esinemissagedusega, esinedes palju tihedamini guselkumabi iga 4 nädala järel saanud rühmas kui guselkumabi iga 8 nädala järel saanud rühmas (tabel 2). Sarnast esinemissageduste mustrit raskuse ja ravirühmade järgi täheldati 2-aastase III faasi psoriaatilise artriidi kliinilise uuringu lõpuni.

Tabel 2. Transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientide esinemissagedus algtaseme järgselt kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus

	24. nädalani ^a			1. aastani ^b	
	Platseebo n=370 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c
ALAT					
$> 1 \text{ kuni } \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
$> 3 \text{ kuni } \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
$> 1 \text{ kuni } \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
$> 3 \text{ kuni } \leq 5 \times \text{ULN}$	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%
$> 5 \times \text{ULN}$	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%

^a platseebokontrolliga periood.

^b siia ei kuulu patsiendid, kes olid randomiseeritud saama algselt platseebot ja viidi üle guselkumabile.

^c patsientide arv, kellel oli ajavahemiku jooksul vähemalt ühel korral tehtud uuringu alustamisele järgnev spetsiifiliste laboriuuringute hindamine.

Psoriaasi kliinilistes uuringutes oli transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ühe aasta jooksul patsientidel, kes said guselkumabi annuse iga 8 nädala järel, sarnane sellega, mida täheldati iga 8 nädala järel guselkumabi annuse saanud patsientidel psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes. 5 aasta jooksul transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ei suurenenud pärast üheaastast ravi guselkumabiga. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemisi olid $\leq 3 \times \text{ULN}$.

Enamikul juhtudel oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati platseebokontrolliga sissejuhatava perioodi (nädalad 0...12) jooksul kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) sagedamini guselkumabiga ravi saanute rühmas (1,7%-l patsientidest) kui platseeborühmas (0,6%-l patsientidest). Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni kõrvalekalle ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) 3,4%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 4,1%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 2,4%-ga platseeborühmas.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsis oli tehtud laboratoorsete hindamiste alusel ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise esinemissagedus väiksem võrreldes

sellega, mida täheldati psoriaatilise artriidi III faasi kliinilistes uuringutes. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati guselkumabiga ravi saanud patsientidel platseebokontrolliga perioodil (12. nädal) ALAT-i ($< 1\%$ -l patsientidest) ja ASAT-i ($< 1\%$ -l patsientidest) aktiivsuse suurenemisest $\geq 3 \times \text{ULN}$. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest $\geq 3 \times \text{ULN}$ 2,7%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 2,6%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas. Enamikul juhtudest oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Neutrofiilide arvu vähenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (0,9%) kui platseeborühmas (0%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest 0,9% guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Enamikel juhtudel oli neutrofiilide arvu vähenemine veres kerge ja mööduv, sellega ei kaasnenud infektsiooni ja see ei põhjustanud ravi katkestamist.

Gastroenteriit

Kahes III faasi psoriaasi kliinilises uuringus esines platseebokontrolliga perioodi jooksul gastroenteriiti sagedamini guselkumabi ravirühmas (1,1%) võrreldes platseeboga (0,7%). 264. nädalaks teatati gastroenteriidist 5,8% kõigist guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Gastroenteriit oli kõrvaltoimena vähetõsine ega põhjustanud guselkumabiga ravi katkestamist kuni 264. nädalani. Gastroenteriidi esinemise määrad, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul olid sarnased neile, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Süstekoha reaktsioonid

Kahes psoriaasi III faasi kliinilises uuringus seostati 48 nädala jooksul 0,7% guselkumabi süstetest ja 0,3% platseebo süstetest süstekoha reaktsioonidega. 264. nädalaks seostati 0,4% guselkumabi süstetest süstekoha reaktsioonidega. Süstekoha reaktsioonid olid raskusastmelt üldiselt kerged kuni mõõdukad; ükski neist ei olnud tõsine ja üks viis guselkumabiga ravi katkestamiseni.

Kahes psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus oli patsientide arv, kellel oli 24. nädalaks teatatud ühest või enamast süstekoha reaktsioonist, väike ja vaid veidi suurem guselkumabi rühmades kui platseeborühmas; 5 (1,3%) patsienti iga 8 nädala järel guselkumabi saanud rühmas, 4 (1,1%) patsienti iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmas ja 1 (0,3%) patsient platseeborühmas. Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes lõpetas üks patsient ravi guselkumabiga süstekoha reaktsiooni tõttu platseebokontrolliga perioodi jooksul. Esimese aasta jooksul olid ühest või enamast süstekoha reaktsioonist teatanud patsientide osakaalud iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmades vastavalt 1,6% ja 2,4%. Kokkuvõtteks oli süstekoha reaktsioonidega seotud infektsioonide, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul, esinemise määr sarnane sellega, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Haavandilise koliidi säilitusravi III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 44. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7,9% (2,5% süstetest) subkutaanset guselkumabi 200 mg iga 4 nädala järel manustanute rühmas (200 mg guselkumabi manustati kahe 100 mg süstena haavandilise koliidi III faasi säilitusravi kliinilises uuringus), aga subkutaanset guselkumabi 100 mg iga 8 nädala järel manustanute rühmas süstekoha reaktsioonidest ei teatatud. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliinilistes uuringutes oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 4,1% (0,8% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süsted iga 4 nädala järel, ja 1,4% (0,6% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg

subkutaansed süstid iga 8 nädala järel. Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged, ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7% (1,3% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstid iga 4 nädala järel, ja 4,3% (0,7% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstid iga 8 nädala järel. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged; ükski ei olnud tõsine.

Immunogeensus

Guselkumabi immunogeensusust hinnati tundliku ja ravimtolerantse immuunuuringu.

Psoriaasiga ja psoriaatilise artriidiga patsientide II ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 52-nädalase ravi jooksul 5%-l (n = 145) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 8%-l (n = 12) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,4%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Psoriaasiga patsientide III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 264-nädalase ravi jooksul ligikaudu 15%-l guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 5%-l esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,76%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Intravenoosset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 56-nädalase ravi jooksul ligikaudu 12%-l (n = 58) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 16%-l (n = 9) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 2%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide III faasi analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 24-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l (n = 24) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, 13%-l (n = 3) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Crohni tõvega patsientide, kes said intravenoosset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 5%-l (n = 30) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 7%-l (n = 2) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,3%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Crohni tõvega patsientide, kes said subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, III faasi uuringu analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l (n = 24) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest 13%-l (n = 3) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Lapsed

Naastuline psoriaas

Guselkumabi ohutust hinnati III faasi platseebo- ja aktiivse kontrolliga uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga lastel. Selles kliinilises uuringus hinnati ohutust kuni 52-nädalase ravi jooksul 120 patsiendil vanuses 6 kuni 17 aastat. Guselkumabi subkutaanse süste ohutusprofiil 6 kuni 17 aasta vanustel lastel ja noorukitel, kasutades 45 mg/0,45 ml pen-süstlit või 100 mg süstlit, oli kooskõlas täiskasvanute naastulise psoriaasi uuringutes teatatud ohutusprofiiliga (vt lõik 4.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ühe annustamisviisi käigus manustatud guselkumabi intravenoosseid kuni 1200 mg annuseid ja subkutaanseid kuni 400 mg annuseid, ilma et oleks esinenud annust piiravat toksilisust. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete mis tahes nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe manustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC16.

Toimemehhanism

Guselkumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub antigeeni seondumiskohtade kaudu selektiivselt interleukiin 23 (IL-23) valguga kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. IL-23 on tsütokiin, mis osaleb põletiku- ja immuunvastustes. Blokeerides IL-23 seondumise vastavate retseptoritega, inhibeerib guselkumab IL-23-vahendatud rakusignaale ja proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemist.

Naastulise psoriaasiga patsientide nahas on IL-23 tase tõusnud. Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientide käärsoole koes on IL-23 tase tõusnud. *In vitro* mudelites on näidatud, et guselkumab inhibeerib IL-23 bioaktiivsust, blokeerides selle kontakti raku pinnal asuva IL-23 retseptoriga, peatades IL-23 poolt vahendatud signaliseerimist, aktiveerimist ja tsütokiini kaskaade. Guselkumab avaldab kliinilist toimet naastulisele psoriaasile, psoriaatilisele artriidile, haavandilisele koliidile ja Crohni tõvele tänu IL-23 tsütokiini radade blokeerimisele.

On tõestatud, et Fc-gamma retseptor 1 (CD64) ekspresseerivad müeloidrakud on psoriaasi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral IL-23 peamine allikas põletikulises koes. *In vitro* on näidatud, et guselkumab blokeerib IL-23 ja seondub CD64-ga. Need tulemused näitavad, et guselkumab suudab põletiku korral neutraliseerida IL-23 rakutasandil.

Farmakodünaamilised toimed

Ühes I faasi uuringus andis guselkumabiga ravi tulemuseks IL-23/Th17 raja geenide ekspressiooni ja psoriaasiga seotud geeni ekspressiooni profiilide vähenemise, nagu on tõestatud naastulise psoriaasiga patsientidelt 12. nädalal saadud kahjustatud naha biopsiate mRNA analüüsil võrreldes ravieelsega. Sellesamas I faasi uuringus paranesid 12. nädalaks guselkumabiga ravi tulemusel psoriaasi histoloogilised mõõdikud, mis hõlmasid epidermise paksuse vähenemist ja T-rakkude esinemistihedust. Lisaks täheldati naastulise psoriaasi II ja III faasi uuringutes guselkumabiga ravitud patsientidel seerumis IL-17A, IL-17F ja IL-22 tasemete langust võrreldes platseeboga. Need tulemused on kooskõlas kliinilise kasuga, mida täheldati naastulise psoriaasi ravimisel guselkumabiga.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel olid III faasi uuringutes akuutse faasi C-reaktiivse valgu tasemed seerumis, seerumi amüloid A ja IL-6 ning Th17 efektor-tsütokiinide IL-17A, IL-17F ja IL-22 algtasemed suurenenud. Guselkumab vähendas nende valkude taset 4 nädala jooksul alates ravi algusest. Võrreldes algtaseme ja ka platseeboga vähendas guselkumab nende valkude taset 24. nädalaks veelgi.

Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel vähendas ravi guselkumabiga põletikumarkerite, sh C-reaktiivse valgu (*C-reactive protein*, CRP) ja rooja kalprotektiini sisaldust sissejuhatava ravi 12. nädalaks ning see vähenemine püsis üheaastase säilitusravi kestel. IL-17A, IL-22 ja IFN γ valkude sisaldused seerumis vähenesid juba 4. nädalaks ning vähenemine jätkus sissejuhatava ravi 12. nädalani. Guselkumab vähendas ka IL-17A, IL-22 ja IFN γ RNA taset käärsoole limaskesta biopsia proovides 12. nädalal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Naastuline psoriaas

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas aktiivse kontrolliga III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga täiskasvanutel, kes olid valgusravi või süsteemse ravi kandidaadid.

VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

Kahes uuringus (VOYAGE 1 ja VOYAGE 2) hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust võrreldes platseebo ja adalimumabiga 1829 täiskasvanud patsiendil. Patsiendid, kes randomiseeriti saama guselkumabi (n=825), said 100 mg 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani (VOYAGE 1) või 20. nädalani (VOYAGE 2). Patsiendid, kes randomiseeriti saama adalimumabi (n=582), said 80 mg 0-nädalal ja 40 mg 1. nädalal ning seejärel 40 mg iga kahe nädala järel kuni 48. nädalani (VOYAGE 1) või 23. nädalani (VOYAGE 2). Mõlemas uuringus said platseeborühma randomiseeritud patsiendid (n=422) 100 mg guselkumabi 16. ja 20. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel. Kõik uuringus VOYAGE 1 osalenud patsiendid, kaasa arvatud need, kes randomiseeriti 0-nädalal adalimumabi rühma, hakkasid 52. nädalal saama avatud ravi guselkumabiga iga 8 nädala järel. Uuringus VOYAGE 2 osalenud patsiendid, kes randomiseeriti 0-nädalal guselkumabi rühma ja kes saavutasid psoriaasi ulatuse ja raskuse indeksi (*Psoriasis Area and Severity Index*, PASI) PASI 90 ravivastuse 28. nädalaks, randomiseeriti uuesti jätkama ravi kas guselkumabiga iga 8 nädala järel (säilitusravi) või saama platseebot (ravi ärajätmine). Ravi ärajätnud patsientidel alustati taas ravi guselkumabiga (annustati ravi taasalustamisel, 4 nädala pärast ja edasi iga 8 nädala järel), kui neil esines 28. nädalal PASI ravivastuse vähenemine vähemalt 50% võrra. 0-nädalal adalimumabi rühma randomiseeritud patsiendid, kellel puudus PASI 90 ravivastus, said guselkumabi 28. ja 32. nädalal ning edasi iga 8 nädala järel. Uuringus VOYAGE 2 hakkasid kõik patsiendid 76. nädalal saama avatud ravi guselkumabiga iga 8 nädala järel.

Ravieelsed haiguse tunnused olid ühtlased nii VOYAGE 1 kui ka 2 uuringupopulatsioonides: vastavalt haaratud kehapiindala (*body surface area*, BSA) mediaanid 22% ja 24%, ravieelse PASI skoori mediaanid 19 mõlemas uuringus, ravieelse dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (*dermatology quality of life index*, DLQI) skoori mediaanid 14 ja 14,5, ravieelne uurija üldhinnangu (*investigator global assessment*, IGA) skoor „raske“ 25% ja 23% patsientidest ja anamneesis psoriaatiline artriit vastavalt 19% ja 18% patsientidest.

Kõigist uuringutes VOYAGE 1 ja 2 osalenud patsientidest ei olnud eelnevalt saanud konventsionaalset süsteemset ravi ega ka bioloogilist ravi vastavalt 32% ja 29%; valgusravi oli eelnevalt saanud vastavalt 54% ja 57% ning konventsionaalset süsteemset ravi vastavalt 62% ja 64% patsientidest. Mõlemas uuringus oli 21% eelnevalt saanud bioloogilist ravi, sh 11% oli saanud vähemalt ühte tuumori nekroosi faktor alfa (TNF-alfa) vastast toimeainet ja ligikaudu 10% oli saanud ühte IL-12/IL-23 vastast toimeainet.

Guselkumabi efektiivsuse hindamisel lähtuti hinnangutest naha üldseisundile, paiksetele nähtudele (peanahk, labakäed ja -jalad ning küüned) ja elukvaliteedile ning patsiendi hinnangust tulemustele. Kaastulemusnäitajad uuringutes VOYAGE 1 ja 2 olid patsientide osakaal, kes saavutasid 16. nädalaks IGA skoori „puhas“ või „minimaalne“ (IGA 0/1) ja PASI 90 ravivastuse võrreldes platseeboga (vt tabel 3).

Naha üldseisund

Guselkumabiga ravi tulemusel esines 16. nädalaks märkimisväärne paranemine haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseebo ja adalimumabiga ning võrreldes adalimumabiga 24. ja 48. nädalal.

Efektiivsuse võtmetulemused esmaste ja sekundaarsete uuringu tulemusnäitajate järgi on esitatud tabelis 3 allpool.

Tabel 3. Kokkuvõte kliinilistest ravivastustest uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	Patsientide arv (%)					
	Platseebo (n=174)	VOYAGE 1 guselkumab (n=329)	adalimumab (n=334)	Platseebo (n=248)	VOYAGE 2 guselkumab (n=496)	adalimumab (n=248)
16. nädal						
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
24. nädal						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^c
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^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
48. nädal						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

^a p < 0,001 guselkumabi ja platseebo võrdluses.

^b p < 0,001 guselkumabi ja adalimumabi võrdluses peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate puhul.

^c p < 0,001 guselkumabi ja platseebo võrdluses esmaste kaastulemusnäitajate puhul.

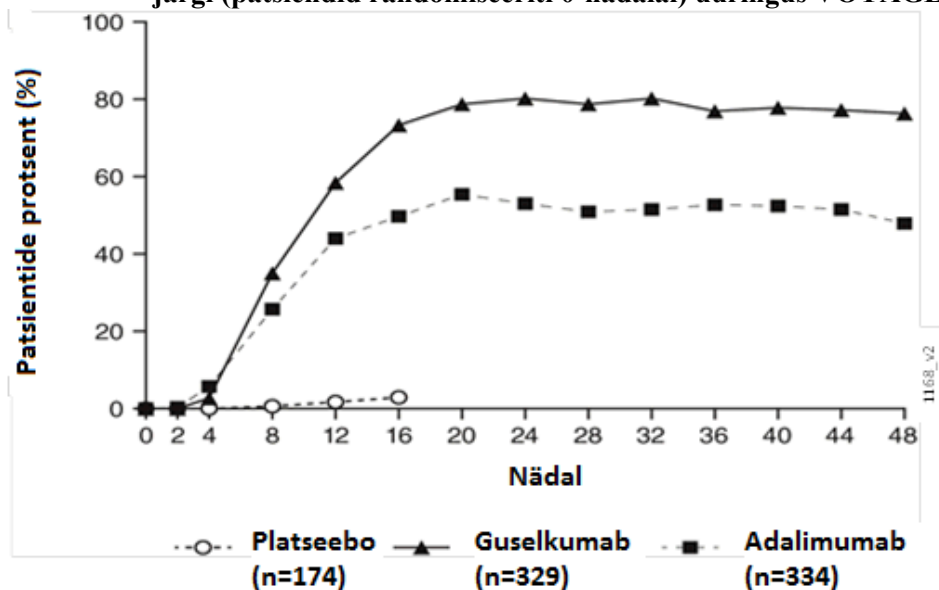
^d guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^e p < 0,001 guselkumabi ja adalimumabi võrdluses.

Ravivastus ajateljel

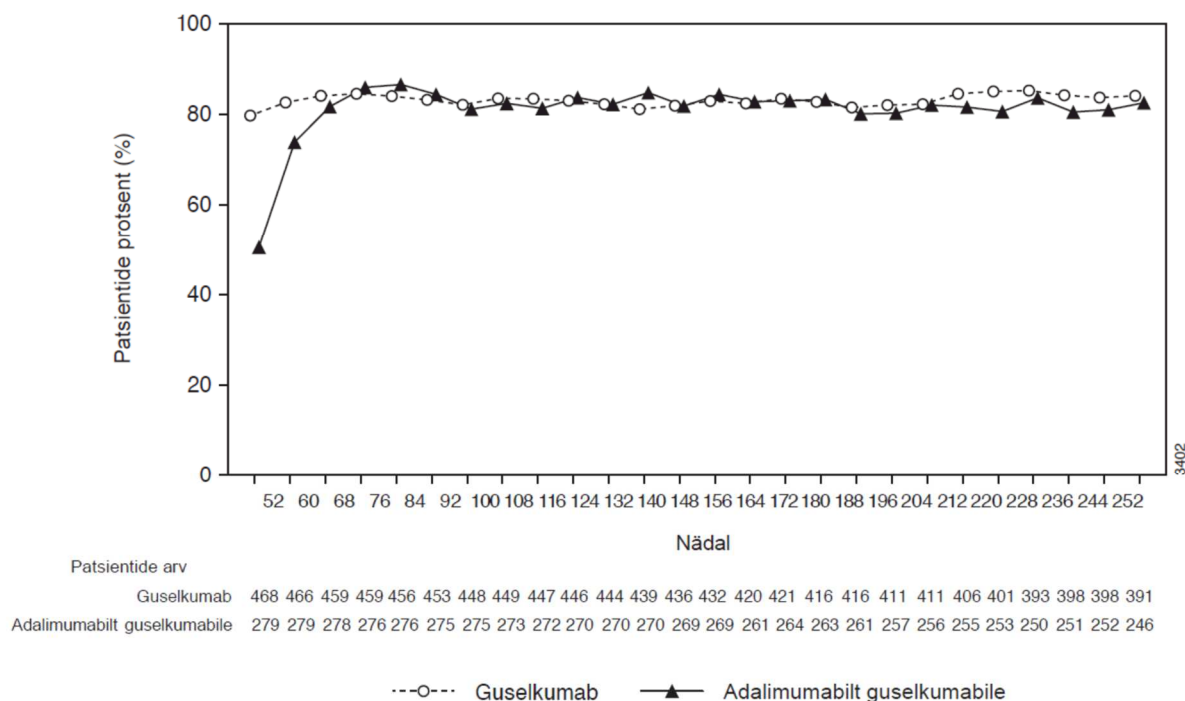
Guselkumabi puhul esines kiire toime algus koos märkimisväärselt suurema PASI paranemisprotsendiga võrreldes platseeboga juba 2. nädalal (p < 0,001). PASI 90 ravivastuse saavutanud patsientide protsent oli arvuliselt suurem guselkumabi rühmas võrreldes adalimumabi rühmaga alates 8. nädalast ning erinevus saavutas maksimumi 20. nädala paiku (VOYAGE 1 ja 2) ning püsis 48. nädalani (VOYAGE 1) (vt joonis 1).

Joonis 1. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse 48 nädala jooksul visiitide järgi (patsiendid randomiseeriti 0-nädalal) uuringus VOYAGE 1



Uuringus VOYAGE 1 püsis guselkumabiga pidevat ravi saavatel patsientidel PASI 90 ravivastuse määr alates 52. nädalast kuni 252. nädalani. Patsientidel, kes randomiseeriti 0-nädalal adalimumabi rühma ja läksid 52. nädalal üle guselkumabile, suurenes PASI 90 ravivastuse määr alates 52. nädalast kuni 76. nädalani ja jäi seejärel püsima kuni 252. nädalani (vt joonis 2).

Joonis 2. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse, visiitide järgi uuringu VOYAGE 1 avatud faasis



Guselkumabi efektiivsust ja ohutust tõestati sõltumata vanusest, soost, rassist, kehakaalust, psoriaatiliste kahjustuste asukohast, ravieelsest PASI raskusastmest, kaasnevast psoriaatilisest artriidist ning eelnevast bioloogilisest ravist. Guselkumab oli efektiivne patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud konventsionaalset süsteemset ravi ning patsientidel, kes ei olnud varem saanud bioloogilist ravi või olid varem saanud bioloogilist ravi.

Uuringus VOYAGE 2 esines 88,6% guselkumabi säilitusravi saanud patsientidest 48. nädalal PASI 90 ravivastus võrreldes 36,8%-ga patsientidest, kes olid ravilt eemaldatud 28. nädalal ($p < 0,001$). PASI 90 ravivastuse kadumist täheldati juba 4 nädalat pärast guselkumabiga ravi ärajätmist, kusjuures aja mediaan PASI 90 ravivastuse kadumiseni oli ligikaudu 15 nädalat. 20 nädalat pärast ravi taasalusustamist toimunud hindamisel leiti, et PASI 90 ravivastuse oli uuesti saavutanud 80% ravi ärajätanud ja hiljem ravi guselkumabiga taasalustanud patsientidest.

Uuringus VOYAGE 2 saavutas 112-st adalimumabi rühma randomiseeritud patsiendist, kes ei saavutanud 28. nädalaks PASI 90 ravivastust, 66% ja 76% PASI 90 ravivastuse pärast vastavalt 20-nädalast ja 44-nädalast ravi guselkumabiga. Lisaks saavutas uuringus VOYAGE 2 95-st guselkumabi rühma randomiseeritud patsiendist, kes ei saavutanud 28. nädalaks PASI 90 ravivastust, 36% ja 41% PASI 90 ravivastuse pärast vastavalt täiendavat 20-nädalast ja 44-nädalast pidevat ravi guselkumabiga. Uusi ohutusalseid leide adalimumabilt guselkumabile üle viidud patsientidel ei täheldatud.

Paiksed nähud

Uuringutes VOYAGE 1 ja 2 täheldati märkimisväärset paranemist peanaha, labakäte ja -jalgade ning küünte psoriaasi nähtudes (mõõdikuna kasutati vastavalt uurija üldhinnangut peanaha seisundile (*Scalp-specific Investigator Global Assessment* [ss-IGA]), arsti üldhinnangut labakäte/-jalgade seisundile (*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet* [hf-PGA]), arsti üldhinnangut sõrmeküünte seisundile (*Fingernail Physician's Global Assessment* [f-PGA]) ja küünte psoriaasi raskusindeksit (*Nail Psoriasis Severity Index* [NAPSI]) guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboravi saanud patsientidega 16. nädalal ($p < 0,001$, tabel 4). Guselkumabi puhul tõestati paremus võrreldes adalimumabiga peanaha ja labakäte/-jalgade psoriaasi paranemises 24. nädalal (VOYAGE 1 ja 2) ning 48. nädalal (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, välja arvatud labakäte/-jalgade psoriaas 24. nädalal [VOYAGE 2] ja 48. nädalal [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabel 4. Kokkuvõtte paiksete nähtude paranemisest uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Platseebo	guselkumab	adalimumab	Platseebo	guselkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
16. nädal	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 (%)						
16. nädal	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 (%)						
16. nädal	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
Protsentuaalne paranemine, keskmine (SD)						
16. nädal	-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 Hõlmab ainult patsiente, kellel oli ravieelne ss-IGA, f-PGA, hf-PGA skoor ≥ 2 või ravieelne NAPSI skoor > 0 .

^b Hõlmab ainult patsiente, kes saavutasid ss-IGA ja/või hf-PGA skoori ≥ 2 -astmelise paranemise ravieelsega võrreldes.

^c $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses peamise sekundaarse tulemusnäitaja puhul.

^d guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^e $p < 0,001$ guselkumabi ja platseebo võrdluses.

Tervisega seotud elukvaliteet/patsiendi hinnang tulemustele

Uuringutes VOYAGE 1 ja 2 esines guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeborühma patsientidega 16. nädalal märkimisväärselt ulatuslikum paranemine tervisega seotud elukvaliteedis, mõõdetuna dermatoloogilise elukvaliteedi indeksiga (*Dermatology Life Quality Index* [DLQI]) ja patsiendi hinnangus psoriaasi sümptomitele (sügelus, valu, põletustunne, torkimistunne ja naha pingsus) ja nähtudele (naha kuivus, lõhenemine, ketendus, kõõm või helbed, punetus ja veritsused) mõõdetuna psoriaasi sümptomite ja nähtude päevikus (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary* [PSSD]) (tabel 5). Patsiendi hinnang tulemustele oli jätkuvalt paranenud 24. nädalal (VOYAGE 1 ja 2) ning

48. nädalal (VOYAGE 1). Uuringus VOYAGE 1 püsisid guselkumabiga pidevat ravi saanud patsientidel need paranemised avatud faasis kuni 252. nädalani (tabel 6).

Tabel 5. Kokkuvõtte patsiendi hinnangust tulemustele 16. nädalal uuringutes VOYAGE 1 ja VOYAGE 2

	Platseebo	VOYAGE 1		Platseebo	VOYAGE 2	
		guselkumab	adalimumab		guselkumab	adalimumab
DLQI , patsiendid ravieelse skooriga	170	322	328	248	495	247
Muutus võrreldes ravieelsega, keskmine (standardhälve)						
16. nädal	-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 sümptomite skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	129	248	273	198	410	200
Sümptomite skoor = 0, n (%)						
16. nädal	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD nähtude skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	129	248	274	198	411	201
Nähtude skoor = 0, n (%)						
16. nädal	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0.001 guselkumabi ja platseebo võrdluses.

^b guselkumabi ja adalimumabi võrdlust ei ole läbi viidud.

^c p < 0.001 guselkumabi ja platseebo võrdluses peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate puhul.

Tabel 6. Kokkuvõtte patsiendi hinnangust tulemustele avatud faasis uuringus VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab-guselkumab		
	76. nädal	156. nädal	252. nädal	76. nädal	156. nädal	252. nädal
Ravieelne DLQI skoor > 1, n	445	420	374	264	255	235
Patsiendid DLQI skooriga 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD sümptomite skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	347	327	297	227	218	200
Sümptomite skoor = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD nähtude skoor , patsiendid ravieelse skooriga > 0	347	327	297	228	219	201
Nähtude skoor = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

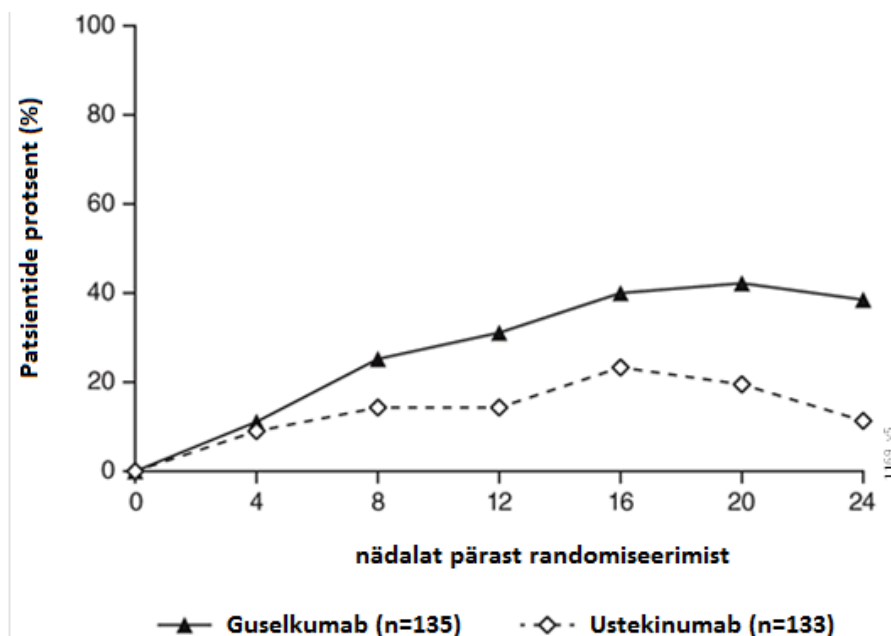
Uuringus VOYAGE 2 esines guselkumabi rühma patsientidel 16. nädalal platseeborühmast märkimisväärselt ulatuslikum paranemine ravieelsega võrreldes tervisega seotud elukvaliteedis, ärevuse ja depressiooni ja töötamise piirangute osas, mõõdetuna 36-osalise terviseuuringu lühiankeediga (*36-item Short Form [SF-36] health survey questionnaire*), haigla ärevuse ja depressiooni skaalaga (*Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]*) ning töötamise piirangute ankeediga (*Work Limitations Questionnaire [WLQ]*). Patsientidel, kes randomiseeriti 28. nädalal säilitusravi rühma, püsis nii SF-36, HADS kui ka WLQ tulemuste paranemine 48. nädalani ja avatud faasis kuni 252. nädalani.

NAVIGATE

Uuringus NAVIGATE hinnati guselkumabi efektiivsust patsientidel, kes ei olnud saavutanud piisavat ravivastust (st kes ei olnud saavutanud IGA järgi ravivastust „puhas“ või „minimaalne“, mis defineeriti kui $IGA \geq 2$) ustekinumabile 16. nädalaks. Kõik patsiendid ($n=871$) said teadlikult ustekinumabi ($45 \text{ mg} \leq 100 \text{ kg}$ ja $90 \text{ mg} > 100 \text{ kg}$) 0-nädalal ja 4. nädalal. 16. nädalal randomiseeriti 268 patsienti, kellel oli IGA skoor ≥ 2 , kas jätkama ravi ustekinumabiga ($n=133$) iga 12 nädala järel või alustama ravi guselkumabiga ($n=135$), manustades ravimit 16. ja 20. nädalal ja seejärel iga 8 nädala järel. Randomiseeritud patsientide ravieelsed tunnused olid sarnased nendega, mida täheldati uuringutes VOYAGE 1 ja 2.

Pärast randomiseerimist oli esmaseks tulemusnäitajaks randomiseerimisjärgsete visiitide arv 12. kuni 24. nädalal, mil patsiendid olid saavutanud IGA skoori 0/1 ja ≥ 2 -astmelise paranemise. Patsiente uuriti neljanädalaste intervallidega kokku neljal visiidil. Nende patsientide seas, kes ei olnud randomiseerimise hetkeks saavutanud piisavat ravivastust ustekinumabile, täheldati märkimisväärselt ulatuslikumat paranemist ravi efektiivsuse osas neil patsientidel, kes viidi üle guselkumabile, võrreldes patsientidega, kes jätkasid ravi ustekinumabiga. Ajavahemikul 12...24 nädalat pärast randomiseerimist saavutasid guselkumabi rühma patsiendid IGA skoori 0/1 koos ≥ 2 -astmelise paranemisega kaks korda sagedamini, võrreldes ustekinumabiga ravitud patsientidega (vastavalt keskmiselt 1,5 vs. 0,7 visiiti, $p < 0,001$). Lisaks sellele oli 12 nädalat pärast randomiseerimist suurem osakaal guselkumabi rühma patsiente, võrreldes ustekinumabi rühma patsientidega, saavutanud IGA skoori 0/1 koos ≥ 2 -astmelise paranemisega (vastavalt 31,1% vs. 14,3%, $p = 0,001$) ja PASI 90 ravivastuse (vastavalt 48% vs. 23%, $p < 0,001$). Erinevused ravivastuse määra des guselkumabiga ja ustekinumabiga ravitud patsientidel olid märgatavad juba 4 nädalat pärast randomiseerimist (vastavalt 11,1% ja 9,0%) ja saavutasid maksimumi 24 nädalat pärast randomiseerimist (vt joonis 3). Ustekinumabilt guselkumabile üle viidud patsientidel uusi ohutuslaseid leidusid ei täheldatud.

Joonis 3. Patsientide protsent, kes saavutasid IGA skoori „puhas“ (0) või „minimaalne“ (1) ja IGA paranemise vähemalt 2 astme võrra perioodil alates 0-nädalast kuni 24. nädalani vastavalt randomiseerimisjärgsele visiidile uuringus NAVIGATE



ECLIPSE

Guselkumabi ohutust ja efektiivsust uuriti ka topeltpimedas uuringus võrdluses sekukinumabiga. Patsiendid randomiseeriti saama guselkumabi ($n = 534$; 100 mg 0-nädalal, 4. nädalal ja edasi iga

8 nädala järel) või sekukinumabi (n = 514; 300 mg 0-nädalal, 1., 2., 3., 4. nädalal ja edasi iga 4 nädala järel). Mõlemas ravirühmas manustati viimane annus 44. nädalal.

Ravieelsed haigustunnused vastasid mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi populatsioonile: BSA mediaan oli 20%, PASI skoori mediaan oli 18 ja 24%-l patsientidest oli raske IGA skoor.

Guselkumab osutus paremaks võrreldes sekukinumabiga, mõõdetuna esmase tulemusnäitaja PASI 90 ravivastusega 48. nädalal (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). PASI ravivastuse määrade võrdlus on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. PASI ravivastuse määrad uuringus ECLIPSE

	Patsientide arv (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Esmane tulemusnäitaja		
PASI 90 ravivastus 48. nädalal	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Peamised teised tulemusnäitajad		
PASI 75 ravivastus nii 12. kui ka 48. nädalal	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
PASI 75 ravivastus 12. nädalal	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
PASI 90 ravivastus 12. nädalal	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
PASI 100 ravivastus 48. nädalal	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

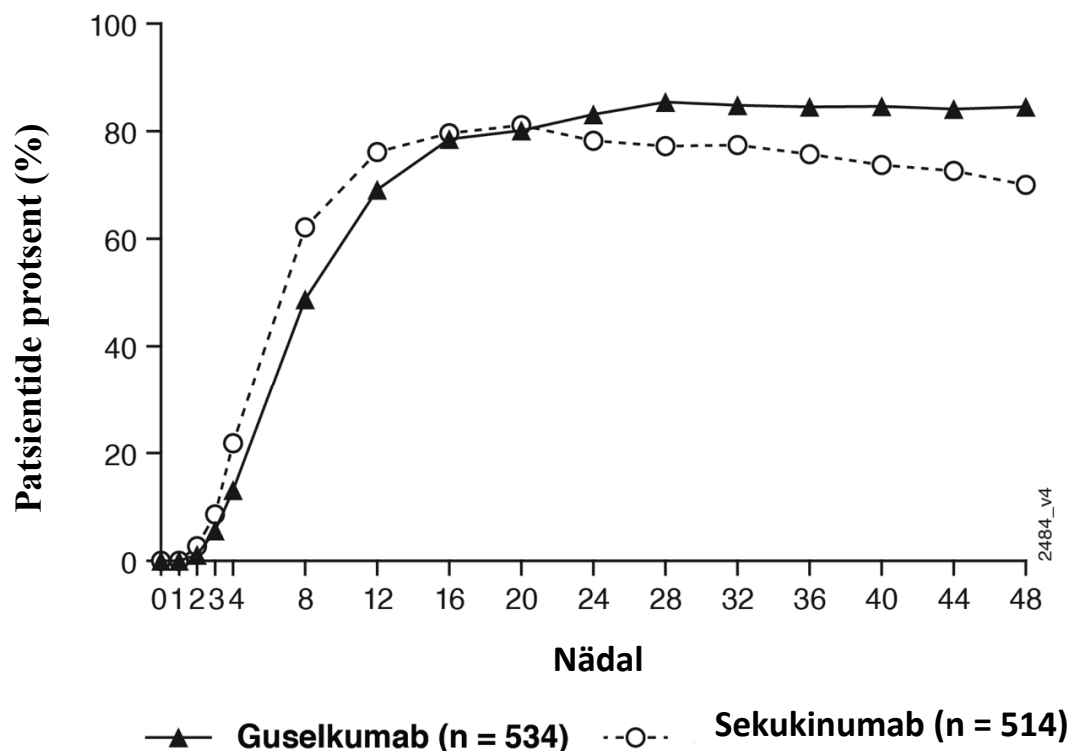
^a $p < 0,001$ paremuse järgi

^b $p < 0,001$ mittehalvemuse järgi, $p = 0,062$ paremuse järgi

^c ametlikku statistilist uuringut ei ole läbi viidud

Guselkumabi ja sekukinumabi PASI 90 ravivastuse määrad kuni 48. nädalani on esitatud joonisel 4.

Joonis 4. Patsientide protsent, kes saavutasid PASI 90 ravivastuse 48. nädalani visiitide järgi (0-nädalal randomiseeritud patsiendid) uuringus ECLIPSE



Psoriaatiline artriit (PsA)

On näidatud, et aktiivse PsA-ga täiskasvanud patsientidel parandab guselkumab haiguse nähtusid ja sümptomeid, füüsilist funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteeti ning vähendab perifeersete liigeste kahjustuste progresseerumist.

DISCOVER 1 ja DISCOVER 2

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus (DISCOVER 1 ja DISCOVER 2) hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga võrreldes täiskasvanud aktiivse PsA-ga patsientidel (≥ 3 turses ja ≥ 3 valulikku liigest ning C-reaktiivse valgu (*C-reactive protein*, CRP) tase $\geq 0,3$ mg/dl uuringus DISCOVER 1; ≥ 5 turses ja ≥ 5 valulikku liigest ning CRP tase $\geq 0,6$ mg/dl uuringus DISCOVER 2) sõltumata ravist konventsionaalse sünteetilise haigust modifitseeriva ravimiga (*disease-modifying antirheumatic drug*) (cs)DMARD-i, apremilasti või mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVA). Nendes uuringutes põhines patsientide psA diagnoos Psoriaatilise Artriidi Klassifikatsiooni kriteeriumidel (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*, CASPAR) mediaanse kestusega 4 aastat. Mõlemasse uuringusse kaasati erinevate PsA alatüüpidega patsiente, sh reumatoidsete sõlmedeta polüartikulaarne artriit (40%), spondüliit koos perifeerse artriidiga (30%), asümmeetriline perifeerne artriit (23%), distaalne interfalangeaalne haaratus (7%) ja *arthritis mutilans* (1%). Vastavalt enam kui 65%-l ja 42%-l patsientidest oli ravieelselt entesiit ja daktüliit ning üle 75% patsientidest oli $\geq 3\%$ BSA psoriaasi nahahaaratus. Uuringud DISCOVER 1 ja DISCOVER 2 hindasid vastavalt 381 ja 739 patsienti, kes said ravi guselkumabiga annuses 100 mg manustatuna 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel või guselkumabiga annuses 100 mg manustatuna iga 4 nädala järel, või platseebot. Mõlemas uuringus viidi platseeborühmas osalenud patsiendid 24. nädalal üle 100 mg guselkumabile iga 4 nädala järel. Mõlemas uuringus jätkas ligikaudu 58% patsientidest ravi stabiilses annuses (≤ 25 mg nädalas) metotreksaadiga (MTX).

Mõlemas uuringus oli üle 90% patsientidest kasutanud eelnevalt csDMARDe. Uuringus DISCOVER 1 oli 31% patsientidest saanud eelnevalt TNF-alfa vastast ravi. Uuringus DISCOVER 2 ei olnud ükski patsient bioloogilist ravi saanud.

Nähud ja sümptomid

Ravi guselkumabiga põhjustas 24. nädalal märkimisväärse paranemise haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseeboga. Esmane tulemusnäitaja kummaski uuringus oli patsientide protsent, kes saavutas 24. nädalal Ameerika Reumatoloogia Kolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) vastuse 20. Peamised efektiivsustulemused on näidatud tabelis 8.

Tabel 8. Kliinilised vastused uuringutes DISCOVER 1 ja DISCOVER 2

	Platseebo (n=126)	DISCOVER 1		Platseebo (n=246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel (n=127)	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel (n=128)		guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel (n=248)	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel (n=245)
ACR 20 vastus						
16. nädal	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Erinevus platseebost (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)
24. nädal	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Erinevus platseebost (95% CI)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
ACR 50 vastus						
16. nädal	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Erinevus platseebost (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)
24. nädal	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Erinevus platseebost (95% CI)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)

ACR 70 vastus						
24. nädal	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Erinevus platseebost (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)
DAS 28 (CRP) LS keskmine muutusⁱ võrreldes ravieelsega						
24. nädal ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Erinevus platseebost (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)
Minimaalne haiguse aktiivsus (MDA)						
24. nädal	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Erinevus platseebost (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)
Patsiendid, kellel oli $\geq 3\%$ BSA ja IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
IGA vastus^h						
24. nädal	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Erinevus platseebost (95% CI)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
PASI 90 vastus						
16. nädal	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Erinevus platseebost (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)
24. nädal	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Erinevus platseebost (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 (esmane tulemusnäitaja)

^b p < 0,001 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^c p = 0,006 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^d statistiliselt mitteoluline p=0,086 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^e nominaalne p < 0,001

^f nominaalne p = 0,012

^g hierarhilises testimisprotseduuris mitte testitud, nominaalne p < 0,001 (oluline teisene tulemusnäitaja)

^h defineeritud kui IGA vastus 0 (puhas) või 1 (minimaalne) ja ≥ 2 -astmeline langus IGA psoriaasi skooris ravieelsega võrreldes

ⁱ LS keskmine muutus = vähimruutude keskmine muutus

ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA ja PASI 90 ravivastuse määrade alusel uuringutes DISCOVER 1 ja DISCOVER 2 hinnatud kliiniline ravivastus püsis kuni 52. nädalani (vt tabel 9).

Tabel 9. Kliinilised vastused uuringutes DISCOVER 1 ja DISCOVER 2 52. nädalal^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
Vastus (%)	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
Vastus (%)	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%

ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
Vastus (%)	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
DAS 28 (CRP) muutus võrreldes ravieelsega				
N ^c	112	123	234	227
Keskmine (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
Vastus (%)	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Patsiendid, kellel oli ravieelselt $\geq 3\%$ BSA ja IGA ≥ 2				
IGA vastus				
N ^b	75	88	170	173
Vastus (%)	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
Vastus (%)	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a Pärast 24. nädalat puudus uuringus platseeboharu.

^b Hinnatavad patsiendid täheldatud ravivastuse staatusega.

^c Patsientidel esineb täheldatud muutus võrreldes ravieelsega.

ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA ja PASI 90 ravivastuse määrade alusel uuringus DISCOVER 2 hinnatud kliiniline ravivastus püsis kuni 100. nädalani (vt tabel 10).

Tabel 10. Kliinilised vastused uuringus DISCOVER 2 100. nädalal^a

	guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel
ACR 20		
n ^b	223	219
Vastus (%)	82,1%	84,9%
ACR 50		
n ^b	224	220
Vastus (%)	60,7%	62,3%
ACR 70		
n ^b	224	220
Vastus (%)	39,3%	38,6%
DAS 28 (CRP) muutus võrreldes ravieelsega		
n ^c	223	219
Keskmine (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
n ^b	224	220
Vastus (%)	44,6%	42,7%
Patsiendid, kellel oli ravieelselt $\geq 3\%$ BSA ja IGA ≥ 2		
IGA vastus		
n ^b	165	170
Vastus (%)	76,4%	82,4%
PASI 90		
n ^b	164	170
Vastus (%)	75,0%	80,0%

^a Pärast 24. nädalat puudus uuringus platseeboharu.

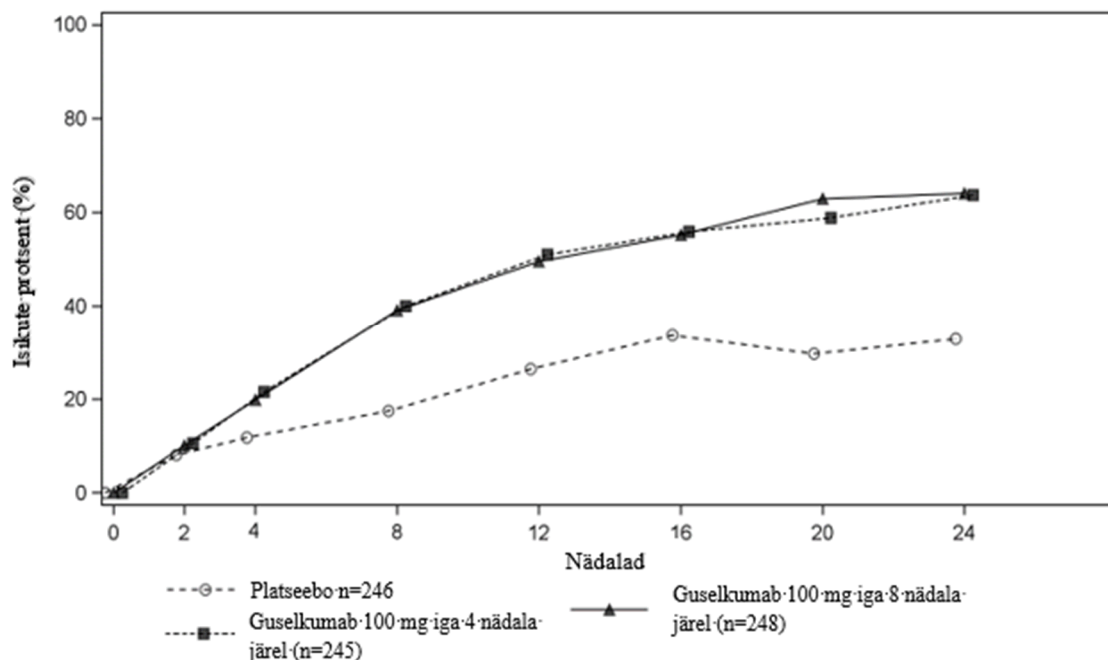
^b Hinnatavad patsiendid täheldatud ravivastuse staatusega.

^c Patsientidel esineb täheldatud muutus võrreldes ravieelsega.

Ravivastus ajateljel

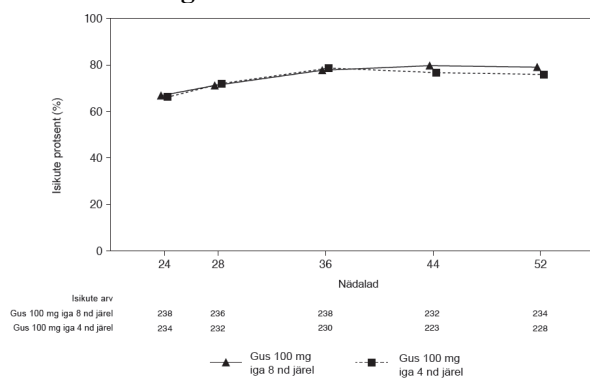
Uuringus DISCOVER 2 täheldati platseeboga võrreldes suuremat ACR 20 vastust mõlemas guselkumabi grupis juba 4. nädalal ja ravi erinevus suurenes jätkuvalt aja jooksul kuni 24. nädalani (joonis 5).

Joonis 5. ACR 20 vastus visiidi järgi 24 nädala jooksul uuringus DISCOVER 2

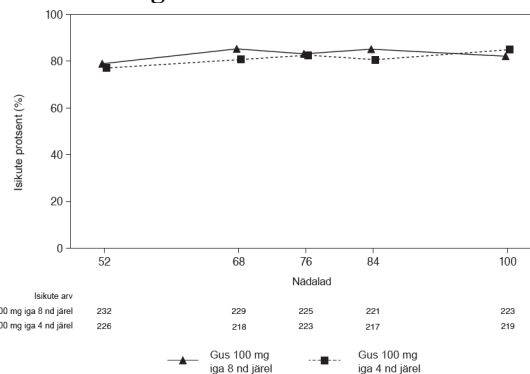


24. nädalal uuringus DISCOVER 2 guselkumabiga pidevat ravi saanud patsientidel püsis ACR 20 vastus 24. nädalast kuni 52. nädalani (vt joonis 6). Patsientidel, kes said pidevat ravi guselkumabiga 52. nädalal, püsis ACR 20 vastus 52. nädalast kuni 100. nädalani (vt joonis 7).

Joonis 6. ACR 20 vastus visiidi järgi 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 2



Joonis 7. ACR 20 vastus visiidi järgi 52. nädalast kuni 100. nädalani uuringus DISCOVER 2



Guselkumabi rühmades täheldatud ravivastused olid sarnased vaatamata samaaegsele csDMARD kasutamisele, sh MTX (DISCOVER 1 ja 2). Lisaks ei tuvastatud vanusest, soost, rassist, kehakaalust ja eelnevast csDMARD kasutamisest (DISCOVER 1 ja 2) ning eelnevast TNF-alfa vastase ravi kasutamisest (DISCOVER 1) tulenevaid erinevusi ravivastuses guselkumabile nendes alarühmades.

Uuringutes DISCOVER 1 ja 2 näidati paranemist kõigis ACR skoori komponentides, sh patsiendi hinnang valule. Mõlemas uuringus oli 24. nädalal guselkumabi rühmades nende patsientide osakaal, kes saavutasid modifitseeritud PsA vastuse kriteeriumi (*PsA response criteria*, PsARC) vastuse, suurem kui platseebo korral. PsARC vastused püsisid 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Daktüliiti ja entesiiti hinnati, põhinedes uuringute DISCOVER 1 ja 2 koondandmetele. 24. nädalal oli patsientide hulgas, kellel oli ravieelselt esinenud daktüliiti, patsientide osakaal, kes saavutas daktüliidi lahenemise, suurem guselkumabi iga 8 nädala järel saanute rühmas (59,4%; nominaalne $p < 0,001$) ja guselkumabi iga 4 nädala järel saanute rühmas (63,5%; $p = 0,006$) võrreldes platseeboga (42,2%).

24. nädalal oli patsientide hulgas, kellel oli ravieelselt esinenud entesiit, patsientide osakaal, kes saavutas entesiidi lahenemise, suurem guselkumabi iga 8 nädala järel saanute rühmas (49,6%; nominaalne $p < 0,001$) ja guselkumabi iga 4 nädala järel saanute rühmas (44,9%; $p = 0,006$) võrreldes platseeboga (29,4%). Daktüliidi lahenemise saavutanud (81,2% iga 8 nädala järel ja 80,4% iga 4 nädala järel ravi saanutest) ja entesiidi lahenemise saavutanud patsientide (62,7% iga 8 nädala järel ja 60,9% iga 4 nädala järel ravi saanutest) osakaalud püsisid 52. nädalal. Uuringus DISCOVER 2 osalenud patsientide seas, kellel esines ravieelselt daktüliit ja entesiit, püsis patsientide osakaal, kellel saavutati daktüliidi taandumine (91,1% iga 8 nädala järel ravi saanute rühmas ja 82,9% iga 4 nädala järel ravi saanute rühmas) ning entesiidi taandumine (77,5% iga 8 nädala järel ravi saanute rühmas ja 67,7% iga 4 nädala järel ravi saanute rühmas) ka 100. nädalal.

Uuringutes DISCOVER 1 ja 2 demonstreerisid esmaselt perifeerse artriidiga spondüliidi patsiendid, keda raviti guselkumabiga, 24. nädalal suuremat paranemist võrreldes ravieelsega *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) indeksis, võrreldes platseeboga. BASDAI indeksi paranemine püsis 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Radiograafiline vastus

Uuringus DISCOVER 2 määrati struktuursete kahjustuste progresseerumise inhibeerimist radiograafiliselt ja väljendati kui kogu modifitseeritud van der Heijde-Sharp (vdH-S) skoori keskmist muutust võrreldes ravieelsega. 24. nädalal demonstreeriti guselkumabi iga 4 nädala järel saanute rühmas statistiliselt oluliselt väiksemat radiograafilist progresseerumist ja guselkumabi iga 8 nädala järel saanute rühmas numbriliselt väiksemat progresseerumist kui platseeboga (tabel 11). Guselkumabi annustamisskeemiga üks kord iga 4 nädala järel täheldatud kasu radiograafilise progresseerumise inhibeerimisele (st väiksem keskmine muutus võrreldes ravieelsega kogu modifitseeritud vdH-S skooris guselkumabi üks kord iga 4 nädala järel saanute rühmas võrreldes platseeboga) oli kõige enam väljendunud patsientidel, kellel olid ravieelselt nii kõrge C-reaktiivse valgu väärtus kui suur arv erosioonkahjustustustega liigeseid.

Tabel 11. Kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus võrreldes ravieelsega 24. nädalal uuringus DISCOVER 2

	n	LS keskmine muutus ^c (95% CI ^d) võrreldes ravieelsega modifitseeritud vdH-S skooris 24. nädalal
Platseebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a statistiliselt mitteoluline $p = 0,068$ (oluline teisene tulemusnäitaja).

^b $p = 0,006$ (oluline teisene tulemusnäitaja).

^c LS keskmine muutus = vähimruudu keskmine muutus.

^d CI = usaldusintervall.

52. nädalal ja 100. nädalal oli keskmine muutus võrreldes ravieelsega kogu modifitseeritud vdH-S skooris sarnane guselkumabi iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel saanute rühmade (tabel 12).

Tabel 12. Kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus võrreldes ravieelsega 52. nädalal ja 100. nädalal uuringus DISCOVER 2

	n ^a	Keskmine muutus (SD ^b) võrreldes ravieelsega kogu modifitseeritud vdH-S skooris
52. nädal		
guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	229	1,07 (3,843)

100. nädal		
guselkumab 100 mg iga 8 nädala järel	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg iga 4 nädala järel	211	1,68 (7,018)

^a Hinnatavatel patsientidel täheldati muutust kindlaksmääratud ajavahemikul

^b SD = standardhälve

Märkus: Pärast 24. nädalat ei kasutatud platseeborühma

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Uuringutes DISCOVER 1 ja 2 esines guselkumabiga ravitud patsientidel märkimisväärne paranemine ($p < 0,001$) füüsilises funktsioonis võrreldes platseeboga, hinnatuna Tervise Hindamise Küsimustiku Puude indeksi (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*, HAQ-DI) alusel 24. nädalal. HAQ-DI indeksi paranemised püsisid 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Märkimisväärselt suuremat paranemist võrreldes ravieelsega SF-36 *Physical Component Summary* (PCS) skooris täheldati guselkumabiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga 24. nädalal uuringus DISCOVER 1 ($p < 0,001$ mõlema annuserühma puhul) ja DISCOVER 2 ($p = 0,006$ iga 4 nädala järel saanute rühmas). Mõlemas uuringus täheldati guselkumabiga ravitud patsientidel 24. nädalal *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) *score* skoori suuremat suurenemist võrreldes platseeboga. Uuringus DISCOVER 2 täheldati guselkumabiga ravitud patsientidel 24. nädalal suuremat paranemist tervisega seotud elukvaliteedis, hinnatuna *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) indeksiga võrreldes platseeboga. SF-36 PCS, FACIT-F ja DLQI skooride paranemised püsisid 24. nädalast kuni 52. nädalani uuringus DISCOVER 1 ja 100. nädalani uuringus DISCOVER 2.

Haavandiline koliit

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (QUASAR intravenoosse sissejuhatava ravi uuring, QUASAR säilitusravi uuring ja ASTRO subkutaanse sissejuhatava ravi uuring) mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse kadumine või kes ei talunud kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP), bioloogilist ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoreid ja/või sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaatoreid (S1PRM) ainult uuringus ASTRO. Lisaks hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust ühes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga IIB faasi sissejuhatava ravi annuse leidmise uuringus (QUASAR sissejuhatava ravi annusevahemiku uuring), milles osalev haavandilise koliidiga patsientide rühm oli sarnane III faasi sissejuhatava ravi uuringus osalenutega.

Haiguse aktiivsust hinnati modifitseeritud Mayo skooriga (*modified Mayo score*, mMS): see kolmeosaline Mayo skoor (0...9) koosnes järgmiste alamskooride summast (iga alamskoor 0...3): roojamissagedus (*stool frequency*, SFS), rektaalne veritsus (*rectal bleeding*, RBS) ja keskselt hinnatud endoskoopia leiud (*endoscopy*, ES). Mõõdukat kuni rasket aktiivset haavandilist koliiti määratleti kui mMS vahemikus 5...9, RBS ≥ 1 ja ES 2 (määratletud kui oluline erüteem, puuduv vaskulaarne joonis, limaskesta haprus ja/või erosioonid) või ES 3 (määratletud kui spontaanne veritsus ja haavandumine).

Sissejuhatava ravi uuring: QUASAR IS

Sissejuhatava ravi uuringus QUASAR IS randomiseeriti patsiendid suhtega 3 : 2 saama kas 200 mg guselkumabi või platseebot intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Kokku hinnati 701 patsienti. Ravieelne mMS-i mediaan oli 7, sh 35,5%-l patsientidest oli ravieelne mMS vahemikus 5...6 ja 64,5%-l oli mMS vahemikus 7...9 ning 67,9%-l patsientidest oli ravieelne ES 3. Vanuse mediaan oli 39 aastat (vahemikus 18...79 aastat); 43,1% olid naissoost ning 72,5% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 21,4% asiaatide ja 1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosalitsülaate, MTX, 6-MP, AZA ja/või suukaudseid kortikosteroide. Ravieelselt said 72,5% patsientidest aminosalitsülaate,

20,8% patsientidest said immunomodulaatoreid (MTX, 6-MP või AZA) ja 43,1% patsientidest said kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi või JAK inhibiitorite kasutamine oli keelatud.

Kokku 49,1%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi ja/või ravi JAK inhibiitoriga. Neist patsientidest vastavalt 87,5%-l, 54,1%-l ja 18%-l oli varem ebaõnnestunud ravi TNF blokaatoriga, vedolizumabiga või JAK inhibiitoriga ning 47,4%-l oli ebaõnnestunud kaks või enam sellist ravi. Kokku 48,4% patsientidest ei olnud varem saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ning 2,6% olid varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS skoori järgi 12. nädalal. Teised tulemusnäitajad 12. nädalal olid sümptomaatiline remissioon, endoskoopiline paranemine, kliiniline ravivastus, limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis, väsimuse ravivastus ja remissioon IBDQ alusel (tabel 13).

Guselkumabi rühmas oli 12. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 13. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR IS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 200 mg intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Ravierinevus (95% CI)
Kliiniline remissioon^b			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	23% (n=421)	15% (10%; 20%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	12% (n=137)	32% (n=202)	20% (12%; 28%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 14%)
Sümptomaatiline remissioon^f			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	50% (n=421)	29% (23%; 36%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	26% (n=137)	60% (n=202)	34% (24%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	14% (n=136)	38% (n=208)	24% (16%; 33%)
Endoskoopiline paranemine^g			
Kogu populatsioon	11% (n=280)	27% (n=421)	16% (10%; 21%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	17% (n=137)	38% (n=202)	21% (12%; 30%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	5% (n=136)	15% (n=208)	10% (4%; 16%)
Kliiniline ravivastus^h			
Kogu populatsioon	28% (n=280)	62% (n=421)	34% (27%; 41%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	35% (n=137)	71% (n=202)	36% (26%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	20% (n=136)	51% (n=208)	32% (22%; 41%)
Limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalisⁱ			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	24% (n=421)	16% (11%; 21%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	11% (n=137)	33% (n=202)	22% (13%; 30%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 15%)

Väsimuse ravivastus^j			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	41% (n=421)	20% (13%; 26%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	29% (n=137)	42% (n=202)	12% (2%; 23%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	13% (n=136)	38% (n=208)	25% (17%; 34%)
Remissioon IBDQ alusel^k			
Kogu populatsioon	30% (n=280)	51% (n=421)	22% (15%; 29%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	34% (n=137)	62% (n=202)	28% (18%; 38%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	24% (n=136)	39% (n=208)	15% (5%; 25%)

^a 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal.

^b Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruset.

^c $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Mantel-Haenszeli meetodi alusel (kohandatud vastavalt stratifikatsiooniteguritele: ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ja ravieelselt samaaegne kortikosteroidide kasutamine).

^d Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas ja 11 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.

^f Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.

^g Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruset.

^h Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.

ⁱ Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonide vastavalt Geboes'i klassifikatsioonisüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.

^j Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „*PROMIS-Fatigue Short form 7a*“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes ravieelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.

^k Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (*Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) skoor ≥ 170 .

Uuringusse QUASAR IS ja sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringusse QUASAR kaasati ka 48 patsienti, kelle ravieelne mMS oli 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 . Patsientidel, kelle ravieelne mMS oli 4, oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga (mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise järgi 12. nädalal) kooskõlas mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi kogupopulatsiooniga.

Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist juba 2. nädalal ning see vähenemine jätkus 12. nädalani.

Säilitusravi uuring: QUASAR MS

Uuringus QUASAR MS hinnati 568 patsienti, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12. nädalaks pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR. Uuringus QUASAR MS randomiseeriti need patsiendid saama subkutaanse säilitusravi skeemi alusel kas 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel, 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel või platseebot 44 nädalat.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS-i alusel 44. nädalal. Teised tulemusnäitajad 44. nädalal hõlmasid muu hulgas (loetelu ei ole täielik) sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni, histoloogilist limaskestast paranemist endoskoopia materjalis, väsimuse ravivastust ja remissiooni IBDQ alusel (tabel 14).

Mõlemas guselkumabi rühmas oli 44. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 14. 44. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR MS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanse süstena ^a %	200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanse süstena ^b %	Ravierinevus (95% CI)	
				100 mg guselkumabi	200 mg guselkumabi
Kliiniline remissioon ^c					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	45% (n=188)	50% (n=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	58% (n=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Sümptomaatiline remissioon ^h					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	70% (n=188)	69% (n=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	46% (n=108)	74% (n=105)	76% (n=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	24% (n=75)	65% (n=77)	60% (n=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon ⁱ					
Kogu populatsioon ^d	18% (n=190)	45% (n=188)	49% (n=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	7% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoskoopiline paranemine ^j					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	49% (n=188)	52% (n=190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	53% (n=105)	59% (n=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	45% (n=77)	42% (n=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)

Limaskestast histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^k					
Kogu populatsioon ^d	17% (n=190)	44% (n=188)	48% (n=190)	26% (17%; 34%) ^c	30% (21%; 38%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	23% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	38% (n=77)	39% (n=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Kliiniline ravivastus^l					
Kogu populatsioon ^d	43% (n=190)	78% (n=188)	75% (n=190)	34% (25%; 43%) ^c	31% (21%; 40%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	54% (n=108)	83% (n=105)	81% (n=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	28% (n=75)	70% (n=77)	67% (n=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalal patsientidel, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12. nädalaks pärast sissejuhatavat ravi					
Kogu populatsioon ^a	34% (n=59)	61% (n=66)	72% (n=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	34% (n=41)	65% (n=43)	79% (n=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	27% (n=15)	60% (n=20)	56% (n=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Endoskoopiline normaliseerumineⁿ					
Kogu populatsioon ^d	15% (n=190)	35% (n=188)	34% (n=190)	18% (10%; 27%) ^c	17% (9%; 25%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	20% (n=108)	38% (n=105)	42% (n=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	31% (n=77)	24% (n=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Väsimuse ravivastus^o					
Kogu populatsioon ^d	29% (n=190)	51% (n=188)	43% (n=190)	20% (11%; 29%) ^c	13% (3%; 22%) ^m
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	36% (n=108)	51% (n=105)	53% (n=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	47% (n=77)	32% (n=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)

Remissioon IBDQ alusel ^p					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	64% (n=188)	64% (n=190)	26% (17%; 36%) ^c	26% (16%; 35%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	49% (n=108)	68% (n=105)	74% (n=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	58% (n=77)	53% (n=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 8 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.

^b 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 4 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.

^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta haavuseteta.

^d Patsiendid, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.

^e $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele.

^f Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas, 6 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 6 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.

^h Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.

ⁱ Ei vajanud üldse ravi kortikosteroididega vähemalt 8 nädalat enne 44. nädalat ning vastas ka kliinilise remissiooni kriteeriumitele 44. nädalal.

^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta haavuseteta.

^k Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude vastavalt Geboes'i klassifikatsioonisüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.

^l Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.

^m $p < 0,01$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele

ⁿ Endoskoopia alamskoor 0.

^o Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „*PROMIS-Fatigue Short form 7a*“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes sissejuhatava ravi eelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.

^p Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (*Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) skoor ≥ 170 .

^q Isikud, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.

^r Lisaks olid veel 3 patsienti platseeborühmas, 3 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 3 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringutes QUASAR IS ja QUASAR MS tõestati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust sõltumata vanusest, soost, rassist, kehakaalust ja varasemast ravist bioloogilise ravimi või JAK inhibiitoriga.

Uuringus QUASAR MS said suure põletikukoormusega patsiendid pärast sissejuhatava annustamiskeemi läbimist täiendavat kasu 200 mg guselkumabi subkutaansest manustamisest iga 4 nädala järel võrreldes 100 mg subkutaanse manustamisega iga 8 nädala järel. Nende patsientide seas, kelle CRP sisaldus pärast sissejuhatava annustamise läbimist oli > 3 mg/l, täheldati kliiniliselt olulist arvulist erinevust $> 15\%$ kahe guselkumabi annuserühma vahel järgmiste 44. nädala tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon (48% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), kliinilise remissiooni püsimine (88% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 50% 100 mg iga 8 nädala järel), kortikosteroididevaba kliiniline remissioon (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), endoskoopiline paranemine (52% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 35% 100 mg iga 8 nädala järel) ja limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 29% 100 mg iga 8 nädala järel).

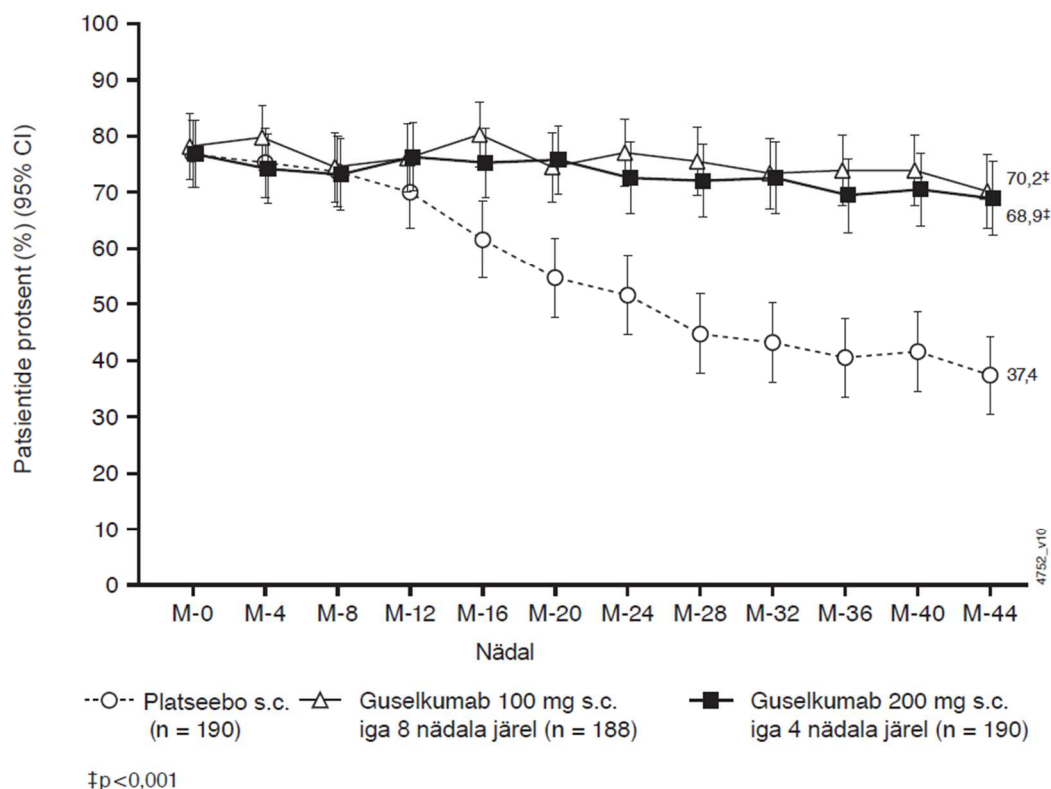
Uuringusse QUASAR MS kaasati 31 patsienti, kellel oli sissejuhatava ravi eelne mMS 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 , kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus

QUASAR. Nende patsientide puhul oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga, mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise alusel 44. nädalal, kooskõlas kogupopulatsiooniga.

Sümptomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus QUASAR MS määratleti sümptomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 44. nädalal mõlemas guselkumabi rühmas, samas kui platseeborühmas täheldati halvenemist (joonis 8):

Joonis 8. Uuringus QUASAR MS 44. nädalaks sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



Patsiendid, kes saavutasid 24. nädalal ravivastuse guselkumabi pikendatud raviga

Guselkumabiga ravitud patsiendid, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, said 200 mg guselkumabi subkutaanselt 12., 16. ja 20. nädalal. Uuringus QUASAR IS osalenud guselkumabiga ravitud 120-st patsiendist, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, saavutas 24. nädalal kliinilise vastuse 66 patsienti (55%). 24. nädalal guselkumabiga ravivastuse saavutanud patsiendid jätkasid uuringus QUASAR MS, kus neile manustati 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel. Uuringu QUASAR MS 44. nädalal püsis kliiniline ravivastus 83 patsiendil 123-st (67%) ja kliinilise remissiooni saavutas 37 patsienti 123-st (30%).

Efektiivsuse taastumine pärast guselkumabi ravivastuse kadumist

Üheksateist patsienti, kellele manustati 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel ja kellel esines esmakordne ravivastuse kadumine (10%) 8. kuni 32. nädalal uuringus QUASAR MS, said guselkumabi pimevaliku alusel annuses 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel ning neist saavutasid 12 nädala pärast sümptomaatilise ravivastuse 11 patsienti (58%) ja sümptomaatilise remissiooni saavutasid 5 patsienti (26%).

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

Histoloogilist remissiooni määratleti kui Geboes'i histoloogilist skoori ≤ 2 B.0 (neutrofiilide puudumine limaskestas [nii päriskehis kui ka epiteelis], krüptide destruktsiooni puudumine,

erosioonide, haavandumise või granulatsioonikoe puudumine vastavalt Geboes'i klassifitseerimissüsteemile). Uuringus QUASAR IS saavutasid histoloogilise remissiooni 12. nädalal 40% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 19% platseeborühma patsientidest. Uuringus QUASAR MS saavutasid histoloogilise remissiooni 44. nädalal 59% ja 61% patsientidest, kes said raviks 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, ning 27% platseeborühma patsientidest.

Limaskesta endoskoopilise välimuse normaliseerumist määratleti kui ES 0. Uuringus QUASAR IS saavutasid endoskoopilise normaliseerumise 12. nädalal 15% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 5% platseeborühma patsientidest.

Histoloogilis-endoskoopiline limaskesta koondtulemusnäitaja

Kombinatsiooni sümptomaatilise remissioonist, endoskoopilisest normaliseerumisest, histoloogilisest remissioonist ja rooja kalprotektiini sisaldusest ≤ 250 mg/kg 44. nädalal saavutas suurem osakaal patsientidest, kes said kas 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 22% ja 28% vs. 9%).

Tervisega seotud elukvaliteet

12. nädalal esinesid uuringus QUASAR IS guselkumabi saavatel patsientidel platseeborühmast suuremad ja kliiniliselt olulised paranemised võrreldes ravieelsega põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis, mida hinnati IBDQ koguskoori alusel, ja kõigis IBDQ domeeni skoorides (soolesümptomid, sh kõhuvalu ja roojamistung, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon). Need paranemised püsisid guselkumabiga ravitud patsientidel uuringus QUASAR MS kuni 44. nädalani.

Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimised

Uuringus QUASAR IS esines 12. nädalaks haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi guselkumabi rühmas väiksemal osakaalul patsientidest kui platseeborühmas (1,9%; 8/421 vs. 5,4%; 15/280).

ASTRO

Uuringus ASTRO randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas guselkumabi 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot.

Kokku hinnati 418 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 40 aastat (vahemik 18...80 aastat); 38,8% olid naised ning 64,6% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 28,9% asiaatide ja 3,1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosalitsülaate, immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või suukaudseid kortikosteroide (kuni 20 mg prednisooni või ekvivalenti ööpäevas). Ravieelselt sai 77,3% patsientidest aminosalitsülaate, 20,1% patsientidest immunomodulaatoreid ja 32,8% patsientidest kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi, JAK inhibiitorid või S1PRM-id ei olnud lubatud. Kokku 40,2%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline, JAK inhibiitori ja/või S1PRM ravi, 58,1% ei olnud varem bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ja/või S1PRM-i saanud ning 1,7% olid varem saanud ravi bioloogilise ravimi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-iga, mis ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringus ASTRO oli esmane tulemusnäitaja kliiniline remissioon 12. nädalal, mida määratleti mMS alusel. 12. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kliinilist ravivastust ja histoloogilis-endoskoopilist limaskesta paranemist (vt tabel 15). 24. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid kliinilist remissiooni ja endoskoopilist paranemist (vt tabel 16).

Tabel 15. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg subkutaanne sissejuhatav ravi ^a %	Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI) ^b
Kliiniline remissioon^c			
Kogu populatsioon	6% (n=139)	28% (n=279)	21% (15%; 28%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	9% (n=79)	36% (n=164)	27% (18%; 37%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	4% (n=56)	16% (n=112)	12% (3%; 20%)
Sümptomaatiline remissioon^d			
Kogu populatsioon	21% (n=139)	51% (n=279)	30% (22%; 39%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	25% (n=79)	59% (n=164)	34% (22%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	14% (n=56)	41% (n=112)	26% (13%; 39%)
Endoskoopiline paranemine^h			
Kogu populatsioon	13% (n=139)	37% (n=279)	24% (17%; 32%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	46% (n=164)	28% (17%; 40%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	24% (n=112)	16% (6%; 26%)
Kliiniline ravivastusⁱ			
Kogu populatsioon	35% (n=139)	66% (n=279)	31% (22%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	42% (n=79)	71% (n=164)	30% (17%; 43%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	25% (n=56)	57% (n=112)	31% (17%; 45%)
Limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^j			
Kogu populatsioon	11% (n=139)	30% (n=279)	20% (12%; 27%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	14% (n=79)	38% (n=164)	25% (14%; 35%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	19% (n=112)	11% (1%; 20%)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal

^b Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).

^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta

^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0

^e p < 0,001

^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas ja 3 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit või S1PRM-i ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud

^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise koliidi ravis

^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta

ⁱ Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1

^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta ja Geboes'i skoor $\leq 3,1$ (sh neutrofiilide infiltratsioon < 5% krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude)

Tabel 16. 24. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansed süstet ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansed süstet ^b %	Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Kliiniline remissioon ^d					
Kogu populatsioon	9% (n=139)	35% (n=139)	36% (n=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	13% (n=79)	49% (n=81)	43% (n=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	16% (n=57)	27% (n=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoskoopiline paranemine ^h					
Kogu populatsioon	12% (n=139)	40% (n=139)	45% (n=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	54% (n=81)	52% (n=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	19% (n=57)	36% (n=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel

^b 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel

^c Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).

^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta

^e $p < 0,001$

^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas, 1 patsient 100 mg guselkumabi rühmas ja 2 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud ravi bioloogilise ravimiga, JAK inhibiitoriga või S1PRM-iga ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud

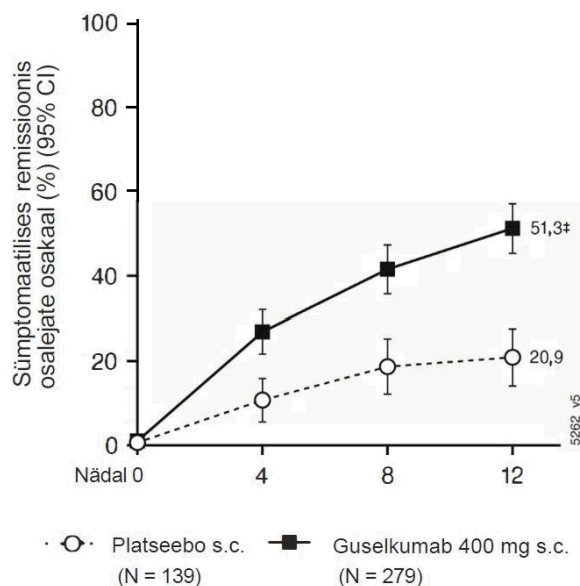
^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise koliidi ravis

^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta

Sümptomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus ASTRO määratleti sümptomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 12. nädalani; võrreldes platseeborühmaga saavutati guselkumabi rühmas sümptomaatiline remissioon suuremal osakaalul patsientidest (joonis 9):

Joonis 9. Uuringus ASTRO 12. nädalaks sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



†p<0,001

Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal.

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

12. nädalaks saavutas histoloogilise remissiooni 44% patsientidest, kes said 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina, võrreldes 20% patsientidega platseeborühmas.

24. nädalaks saavutas endoskoopilise normaliseerumise vastavalt 21% ja 26% patsientidest, kes said raviks 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina ja seejärel kas 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena 16. nädalal ning edasi iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena 12. nädalal ning edasi iga 4 nädala järel, võrreldes 4% patsientidega platseeborühmas.

Kõhuvalu ja roojamistung

12. nädalal ei esinenud kõhuvalu (56% vs. 31%) ja roojamistungi (49% vs. 24%) suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina saanud patsientidest võrreldes platseeboga.

Tervisega seotud elukvaliteet

Haigusespetsiifilist tervisega seotud elukvaliteeti hinnati IBDQ alusel. 12. nädalaks saavutati IBDQ remissioon suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi kombineeritud subkutaanse ravina saanud patsientidest (61%) võrreldes platseeboga (34%).

Crohni tõbi

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse kadumine või kes ei talunud suukaudseid kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või bioloogilist ravi (TNF blokaatorid või vedolizumab): need olid kaks identse ülesehitusega 48-nädalast mitmekeskuselist randomiseeritud topeltpimedat platsebo- ja toimeainekontrolliga (ustekinumab) paralleelrühmadega uuringut (GALAXI 2 ja GALAXI 3) ning üks 24-nädalane mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuring (GRAVITI). Kõigil kolmel uuringul oli katkematu raviga disain: guselkumabi rühma (või ustekinumabi rühma uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3) randomiseeritud patsiendid said sama ravi kogu uuringu kestel.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

III faasi uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 määratleti mõõdukat kuni rasket aktiivset Crohni tõbe Crohni tõve aktiivsuseindeksi (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ning Crohni tõve lihtsa endoskoopilise skooriga (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD), mille väärtus oli ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel). GALAXI 2/3 lisakriteeriumite hulka kuulusid ööpäevane keskmine roojamissagedus (*stool frequency*, SF) > 3 või keskmine ööpäevane kõhuvaluskoor (*abdominal pain*, AP) > 1 .

Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 randomiseeriti patsiendid suhtega 2 : 2 : 2 : 1 saama ühte järgmistest: 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel; või 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või ustekinumabi annuses ligikaudu 6 mg/kg intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalalning seejärel 90 mg ustekinumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või platseebot. Platseeboga ravivastust mittesaavutanud patsientidele manustati alates 12. nädalast ustekinumabi.

Uuringutes GALAXI 2 (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) hinnati kokku 1021 patsienti. Vanuse mediaan oli 34 aastat (vahemik 18...83 aastat), 57,6% olid mehed; 74,3% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 21,3% asiaatidena ja 1,5% mustanahalistena.

Uuringus GALAXI 2 oli 52,8%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 7,5% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,9% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 5,3% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 37,4% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 29,9% patsientidest.

Uuringus GALAXI 3 oli 51,9%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,3% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 9,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,5% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 6,6% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 36,1% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 30,2% patsientidest.

Tabelites 17 (12. nädal) ja 18 (48. nädal) on esitatud uuringute GALAXI 2 ja GALAXI 3 peamiste kaastulemusnäitajate ja oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed võrreldes platseeboga. Oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed 48. nädalal võrreldes ustekinumabiga on esitatud tabelites 19 ja 20.

Tabel 17. Peamistele kaas- ja olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 12. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad				
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal				
Kogu populatsioon	22% (n=76)	47% ⁱ (n=289)	15% (n=72)	47% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	18% (n=34)	50% (n=121)	15% (n=27)	50% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	23% (n=39)	45% (n=150)	15% (n=39)	47% (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^e 12. nädalal				
Kogu populatsioon	11% (n=76)	38% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	36% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	15% (n=34)	51% (n=121)	22% (n=27)	41% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	5% (n=39)	27% (n=150)	8% (n=39)	31% (n=150)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad				
PRO-2 remissioon^f 12. nädalal				
Kogu populatsioon	21% (n=76)	43% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	42% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	24% (n=34)	43% (n=121)	15% (n=27)	47% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	13% (n=39)	41% (n=150)	13% (n=39)	39% (n=150)
Väsimuse ravivastus^g 12. nädalal				
Kogu populatsioon	29% (n=76)	45% ^j (n=289)	18% (n=72)	43% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	32% (n=34)	48% (n=121)	19% (n=27)	46% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	26% (n=39)	41% (n=150)	18% (n=39)	43% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^h 12. nädalal				
Kogu populatsioon	1% (n=76)	15% (n=289)	8% (n=72)	16% (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	3% (n=34)	22% (n=121)	19% (n=27)	25% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	0% (n=39)	9% (n=150)	0% (n=39)	9% (n=150)

^a Intravenoosne sisseejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal – selles tabeliveerus on kahe guselkumabi ravirühma kombineeritud andmed, sest patsiendid said kuni 12. nädalani intravenoosset sisseejuhatavat ravi sama annustamisskeemi alusel.

^b Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150.

^c Lisaks olid veel 9 patsienti platseeborühmast ja 38 patsienti 200 mg guselkumabi intravenoosse ravi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^d Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid või vedolizumab) suhtes.

^e Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2.

^f PRO-2 remissiooni määratleti kui AP (köhuvalu) keskmist ööpäevast skoori ≤ 1 ning SF (roojamissagedus) keskmist ööpäevast skoori ≤ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

^g Väsimuse ravivastust määratleti kui lühiküsimustiku „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ skoori ≥ 7-punktilist paranemist.

^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2.

ⁱ p < 0,001

^j p < 0,05

Tabel 18. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Platseebo	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^b	Platseebo (N=72)	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^b
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^c 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	12% (n=76)	45% ^e (n=143)	51% ^e (n=146)	14% (n=72)	44% ^e (n=143)	48% ^e (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	7% (n=76)	38% ^e (n=143)	38% ^e (n=146)	6% (n=72)	33% ^e (n=143)	36% ^e (n=150)

^a Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.

^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.

^c Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.

^d Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Osalejad, kes vastasid ebapiisava ravivastuse kriteeriumitele 12. nädalal, loeti ravivastuseta uuritavate hulka ka 48. nädalal, sõltumata raviharust.

Tabel 19. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* ustekinumabi puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal						
Kogu populatsioon	39% (n=143)	42% (n=143)	49% (n=146)	28% (n=148)	41% ^k (n=143)	45% ^k (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^e 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	42% (n=143)	49% (n=143)	56% (n=146)	32% (n=148)	47% (n=143)	49% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^f 48. nädalal						
Kogu populatsioon	20% (n=143)	27% (n=143)	24% (n=146)	13% (n=148)	24% ^k (n=143)	19% (n=150)
Kliiniline remissioon^g 48. nädalal						
Kogu populatsioon	65% (n=143)	64% (n=143)	75% (n=146)	61% (n=148)	66% (n=143)	66% (n=150)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^h 48. nädalalⁱ						
Kogu populatsioon	61% (n=143)	63% (n=143)	71% (n=146)	59% (n=148)	64% (n=143)	64% (n=150)
Püsiv kliiniline remissioonⁱ 48. nädalal						
Kogu populatsioon	45% (n=143)	46% (n=143)	52% (n=146)	39% (n=148)	50% (n=143)	49% (n=150)

PRO-2 remissioon^j 48. nädalal						
Kogu populatsioon	59% (n=143)	60% (n=143)	69% (n=146)	53% (n=148)	58% (n=143)	56% (n=150)
^a	Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^b	Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstet iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^c	Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstet iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^d	Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.					
^e	Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .					
^f	Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .					
^g	Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .					
^h	Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.					
ⁱ	Püsivat kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori $< 150 \geq 80\%$ -l kõigist visiitidest ajavahemikus alates 12. nädalast kuni 48. nädalani (vähemalt 8 visiiti 10-st), kaasa arvatud 48. nädalal.					
^j	PRO-2 remissiooni määratleti kui AP keskmist ööpäevast skoori ≤ 1 ning SF keskmist ööpäevast skoori ≤ 3 , kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.					
^k	$p < 0,05$					
^l	48. nädala ravivastuseid hinnati sõltumatult 12. nädala kliinilisest ravivastusest					

Tabel 20. Efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi versus ustekinumabi puhul 48. nädalal GALAXI 2 ja GALAXI 3 koanduuringutes

	Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg → 90 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^b	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal			
Kogu populatsioon	34% (n=291)	42% (n=286)	47% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	51% (n=116)	55% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	26% (n=156)	37% (n=153)	41% (n=147)
Endoskoopiline ravivastus^g 48. nädalal			
Kogu populatsioon	37% (n=291)	48% (n=286)	53% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	59% (n=116)	59% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	31% (n=156)	43% (n=153)	47% (n=147)
Endoskoopiline remissioon^h 48. nädalal			
Kogu populatsioon	16% (n=291)	25% (n=286)	21% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	19% (n=121)	34% (n=116)	27% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	13% (n=156)	21% (n=153)	14% (n=147)
Kliiniline remissioonⁱ 48. nädalal			
Kogu populatsioon	63% (n=291)	65% (n=286)	70% (n=296)

Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	75% (n=121)	73% (n=116)	77% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	53% (n=156)	61% (n=153)	64% (n=147)

- ^a Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^c Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^d Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.
- ^e Lisaks olid veel 14 patsienti ustekinumabi rühmast, 21 patsienti 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel saanud rühmast ja 17 patsienti 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel saanud rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.
- ^f Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.
- ^g Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .
- ^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .
- ⁱ Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .

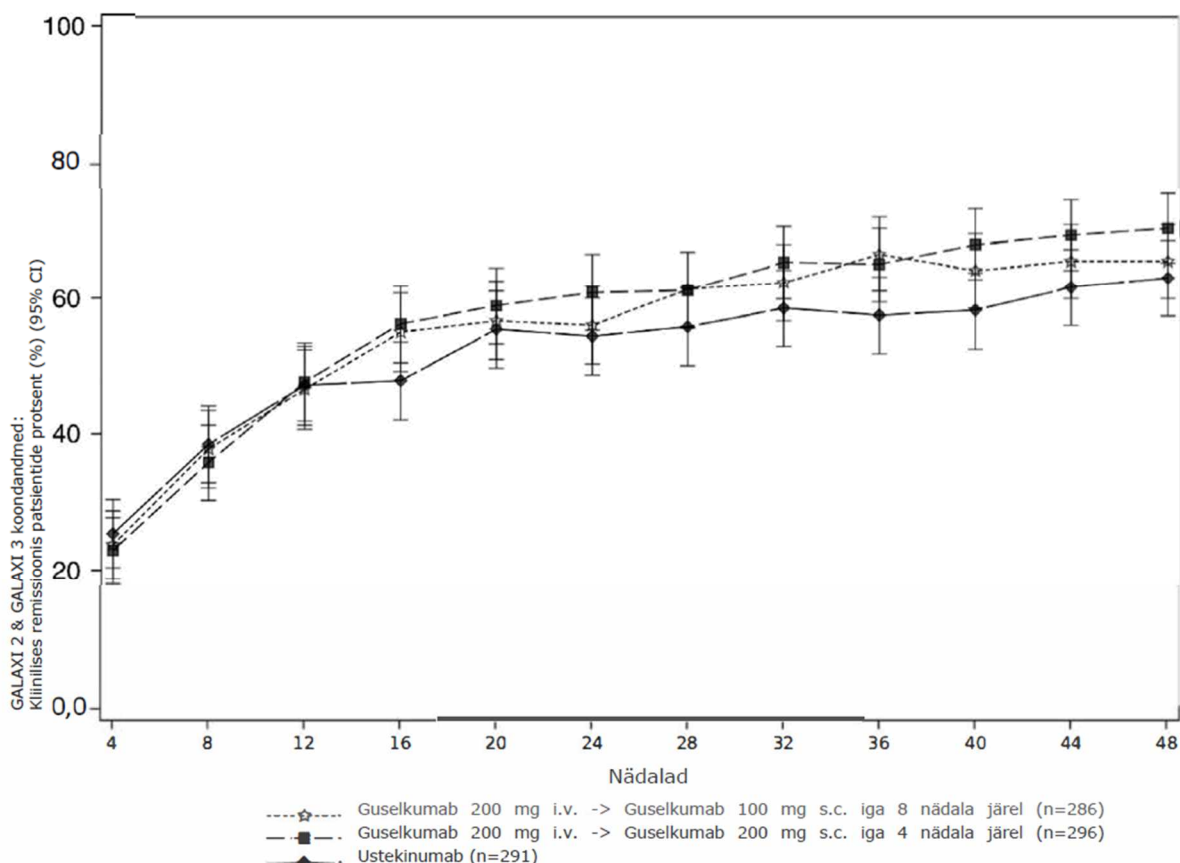
Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 tõendati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust olenemata vanusest, soost, rassist ja kehakaalust.

III faasi GALAXI koonduringute alarühma analüüsis said suure põletikukoormusega patsiendid sissejuhatava ravi järel täiendavat kasu, kui neile manustati subkutaanselt 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel, võrreldes säilitusraviskeemiga, milles manustati subkutaanselt 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel. Kahe guselkumabi annuserühma vahel täheldati kliiniliselt olulist erinevust patsientidel, kellel pärast sissejuhatava ravi läbimist oli CRP > 5 mg/l, järgmiste tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 54,1% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 71,0%); endoskoopiline ravivastus 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 36,5% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 50,5%); ja PRO-2 remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 51,8% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 61,7%).

Kliiniline remissioon ajateljel

CDAI skoorid dokumenteeriti igal patsiendi visiidil. Joonisel 10 on näidatud kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani.

Joonis 10. Kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani GALAXI 2 ja GALAXI 3 koonduringutes



Tervisega seotud elukvaliteet

Võrreldes platseeboga täheldati 12. nädalal guselkumabi ravirühmades suuremat paranemist algtasemest põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis hinnatuna IBDQ koguskoori järgi. Mõlemas uuringus püsis paranemine 48. nädalani.

GRAVITI

III faasi uuringus GRAVITI määratleti mõõdukat kuni rasket aktiivset Crohni tõbe kui CDAI skoori vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ja CD (SES-CD) skoori ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel) ning keskmist ööpäevast SF skoori ≥ 4 või keskmist ööpäevast AP skoori ≥ 2 .

Uuringus GRAVITI randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot. Kõik platseeborühma patsiendid, kes vastasid päästeravi kriteeriumitele, said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabiga subkutaanselt 16., 20. ja 24. nädalal, millele järgnes 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel.

Kokku hinnati 347 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 36 aastat (vahemik 18...83 aastat), 58,5% olid mehed ning 66% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 21,9% asiaatide ja 2,6% mustanahalistena.

Uuringus GRAVITI oli 46,4%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi, 46,4% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 7,2% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Ravieelselt sai 29,7% patsientidest suukaudseid kortikosteroide ning 28,5% patsientidest sai tavapäraseid immunomodulaatoreid.

Tabelis 21 on esitatud peamiste kaastulemus- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate tulemused võrreldes platseeboga 12. nädalal.

Tabel 21. Peamiste kaas- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 12. nädalal uuringus GRAVITI

	Platseebo	400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena ^a
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad		
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	56% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	25% (n=56)	50% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	60% (n=108)
Endoskoopiline ravivastus^f 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	41% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	27% (n=56)	49% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	33% (n=108)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Kliiniline ravivastus^g 12. nädalal		
Kogu populatsioon	33% (n=117)	73% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	38% (n=56)	68% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	28% (n=53)	78% (n=108)
PRO-2 remissioon^h 12. nädalal		
Kogu populatsioon	17% (n=117)	49% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	18% (n=56)	44% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	52% (n=108)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanselt 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal

^b Kliiniline remissioon: CDAI skoor < 150

^c p < 0,001

^d Lisaks olid veel 8 patsienti platseeborühmast ja 17 patsienti 400 mg subkutaanse guselkumabi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.

^f Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq$ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega.

^g Kliiniline ravivastus: CDAI skoori $\geq$ 100-punktiline vähenemine võrreldes ravieelsega või CDAI skoor < 150.

^h PRO-2 remissioon: AP keskmine ööpäevane skoor $\leq$ 1 ning SF keskmine ööpäevane skoor $\leq$ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

24. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni oluliselt suurem osakaal neist patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 60,9% ja 58,3% vs. 21,4%, mõlemad p-väärtused < 0,001). 48. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni 60% ja 66,1% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

48. nädalaks saavutas endoskoopilise ravivastuse 44,3% ja 51,3% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

Tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus GRAVITI täheldati IBD-ga seotud elukvaliteedi kliiniliselt olulist paranemist hinnatuna IBDQ koguskoori alusel 12. nädalal ja 24. nädalal võrreldes platseeboga.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada guselkumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral. 100 mg pen-süstleid (PushPen ja OnePress) ei ole laste populatsioonis uuritud ja neid ei ole soovitatav lastel kasutada (lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Naastuline psoriaas lastel

Guselkumabi ohutust ja efektiivsust hinnati ühes mitmekeskuselises randomiseeritud platseebo- ja aktiivse bioloogilise võrdlusravimi kontrolliga uuringus (PROTOSTAR) 120 lapsel ja noorukil vanuses 6 kuni 17 aastat, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas ja kes olid valgusravi või süsteemse ravi kandidaadid ning kelle haigus ei olnud piisavalt kontrollitud valgusravi ja/või paiksete teraapiate abil. PROTOSTAR toimus kahes osas. 1. osa hõlmas 16-nädalast randomiseeritud, platseebo- ja aktiivse võrdlusravimi kontrolliga perioodi, millele järgnes ravi ärajätmise ja guselkumabi korduva ravi või ravi alustamise kontrollita periood kuni 52. nädalani. 2. osa hõlmas avatud guselkumabi haru kuni 52. nädalani.

Kaasatud patsientide IGA skoor 5-punktilisel üldise haiguse raskuse skaalal oli ≥ 3 , PASI ≥ 12 ja minimaalne haaratud kehapiindala (BSA) $\geq 10\%$ ning neil oli vähemalt üks järgmistest: 1) väga paksud kolded, 2) kliiniliselt oluline näo, suguelundite või käte/jalgade haaratus, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ või 5) IGA = 4. Uuringusse ei kaasatud tilgakujulise, erütrodermilise ega pustuloosse psoriaasiga patsiente.

1. osas randomiseeriti 92 patsienti vanuses 6 kuni 17 aastat saama subkutaansete süstetena kas guselkumabi (n = 41) või platseebot (n = 25) 0-nädalal, 4. ja 12. nädalal või aktiivset bioloogilist võrdlusravimit (n = 26) üks kord nädalas. 2. osas kaasati veel 28 noorukit vanuses 12 kuni 17 aastat saama subkutaansete süstetena guselkumabi 0-nädalal, 4. nädalal ja edaspidi iga 8 nädala järel. Guselkumabi rühmas said patsiendid, kelle kehakaal oli alla 70 kg, annuse 1,3 mg/kg, mis manustati 45 mg/0,45 ml pen-süstli abil, ja patsiendid, kelle kehakaal oli vähemalt 70 kg, said 100 mg, mis manustati süstli abil.

Esmased kaastulemusnäitajad olid 16. nädalaks PASI 75 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja IGA skoori 0 („puhas“) või 1 („minimaalne“) saavutanud patsientide osakaal. Teisest tulemusnäitajate hulka kuulusid muu hulgas 16. nädalaks PASI 90 ravivastuse, IGA skoori 0 („puhas“) või PASI 100 ravivastuse saavutanud patsientide osakaalud.

Uuringu kontrolliga osa 92 patsiendi ravieelsed demograafilised omadused olid üldiselt ravirühmade lõikes võrreldavad. Kokkuvõtteks olid 55% meessoost, 85% euroopiidsest rassist, keskmine kehakaal oli ligikaudu 57,3 kg ja keskmine vanus oli 12,9 aastat, kusjuures 33% patsientidest olid nooremad kui 12-aastased.

Ravieelsed haiguse omadused olid üldiselt ravirühmade lõikes võrreldavad, kusjuures ravieelne BSA mediaan oli 20%, ravieelne PASI skoori mediaan ligikaudu 17 ja ravieelne IGA skoor „raske“ 20%-l (platseebo) ja 24%-l (guselkumab) patsientidest ning psoriaatiline artriit oli anamneesis 3,3%-l patsientidest.

Naha üldseisund

Guselkumabi ravi tulemusel esines 16. nädalaks märkimisväärne paranemine haiguse aktiivsuse mõõdikutes võrreldes platseeboga. Efektiivsuse võtmetulemused uuringu tulemusnäitajate järgi on esitatud alljärgnevas tabelis 22.

Tabel 22. Kokkuvõtte tulemusnäitajatest 16. nädalal uuringus PROTOSTAR

	Platseebo (n = 25)	Guselkumab (n = 41)	P-väärtus
IGA skoorid „puhas“ (0) või „minimaalne“ (1), n (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	< 0,001
IGA skoor „puhas“ (0), n (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
PASI 75 ravivastusega patsiendid, n (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	< 0,001
PASI 90 ravivastusega patsiendid, n (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
PASI 100 ravivastusega patsiendid, n (%)	0	14 (34,1%)	0,002
CDLQI muutus võrreldes ravieelsega, LS keskmine (95% CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = laste dermatoloogilise elukvaliteedi indeks (*Children's Dermatology Life Quality Index*)

^a LS keskmine = vähimruutude keskmine

Pärast uuringu PROTOSTAR 1. osa 16-nädalast platseebokontrolliga perioodi lõpetati ravi guselkumabiga ravitud patsientidel, kes olid 16. nädalaks saavutanud PASI 90 ravivastuse. PASI 90 ravivastuse kadumist täheldati juba 12 nädalat pärast guselkumabiga ravi lõpetamist, kusjuures aja mediaan PASI 90 ravivastuse kadumiseni oli ligikaudu 24 nädalat. Neist guselkumabiga ravitud patsientidest, kellel ei õnnestunud 16. nädalaks PASI 90 ravivastust saavutada, saavutasid 72,2% patsientidest, kes jätkasid ravi guselkumabiga veel 32 nädala jooksul, 52. nädalaks PASI 75 ravivastuse ning 61,1% saavutasid 52. nädalaks PASI 90 ravivastuse.

0-nädalal platseeborühma randomiseeritud patsientidest, kellel ei saavutatud 16. nädalaks PASI 90 ravivastust ja viidi üle saama guselkumabi, saavutasid 52. nädalaks PASI 75 ja PASI 90 ravivastuse vastavalt 95,0% ja 65,0%.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse 100 mg subkutaanset süstimist tervetele isikutele saabus guselkumabi keskmine ($\pm$ SD) maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mikrogrammi/ml ligikaudu 5,5 päeva pärast annustamist. Guselkumabi absoluutne biosaadavus pärast 100 mg ühekordset subkutaanset süstet oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 49%.

Naastulise psoriaasiga patsientidel saavutas guselkumab tasakaalukontsentratsiooni seerumis 20. nädalaks pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel. Kahes III faasi uuringus naastulise psoriaasiga patsientidel olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt ($\pm$ SD) $1,15 \pm 0,73$ mikrogrammi/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrogrammi/ml. Guselkumabi farmakokineetika psoriaatilise artriidiga patsientidel oli sarnane psoriaasiga patsientidel täheldatuga. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist nädalatel 0, 4 ja seejärel iga 8 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis samuti keskmiselt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis keskmiselt ligikaudu 3,8 mikrogrammi/ml.

Guselkumabi farmakokineetika oli haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnane. Pärast 200 mg guselkumabi manustamist soovitatava intravenoosse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel 68,27 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 70,5 mikrogrammi/ml.

Pärast 400 mg guselkumabi manustamist soovitatava subkutaanse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel hinnanguliselt 28,8 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 27,7 mikrogrammi/ml. Kogu süsteemne ekspositsioon (AUC) pärast soovitatavat sissejuhatava ravi annustamisskeemi oli subkutaanse ja intravenoosse sissejuhatava ravi järel sarnane.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel haavandilise koliidiga patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,4 mikrogrammi/ml ja 10,7 mikrogrammi/ml.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel Crohni tõvega patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml ja 10,1 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala terminaalse faasi kestel (V_z) pärast ravimi ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele jäi kõigi uuringute lõikes vahemikku ligikaudu 7 kuni 10 l.

Biotransformatsioon

Guselkumabi täpset metaboolset rada ei ole kirjeldatud. Kuna guselkumab on inimese IgG mAb, degradeeritakse see eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolseid radu pidi samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Keskmine süsteemne kliirens (CL) pärast ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele jäi vahemikku 0,288 kuni 0,479 l ööpäevas kõigi uuringute lõikes. Guselkumabi keskmine poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) oli kõigi uuringute lõikes ligikaudu 17 ööpäeva tervetel isikutel ja ligikaudu 15 kuni 18 ööpäeva naastulise psoriaasiga patsientidel ning ligikaudu 17 ööpäeva haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et samaaegne MSPVAde, AZA, 6-MP, suukaudsete korikosteroidide ja csDMARDide nagu MTX kasutamine ei mõjutanud guselkumabi kliirensit.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Guselkumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes ligikaudu annusega proportsionaalselt pärast ühekordsete annuste 10 mg kuni 300 mg subkutaanset süstimist tervetele vabatahtlikele või naastulise psoriaasiga patsientidele. Guselkumabi kontsentratsioonid seerumis olid ligikaudu annusega proportsionaalsed pärast ravimi intravenoosset manustamist haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidele.

Lapsed

Mööduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6...17-aastastel lastel ja noorukitel, keda raviti guselkumabi subkutaanse süstega, kasutades 45 mg/0,45 ml pen-süstlit või 100 mg süstlit (vt lõik 4.2), saabusid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis 20. nädalaks ja need olid samas vahemikus nagu täheldatud täiskasvanutel.

Soovitatava annustamisskeemiga saavutatakse naastulise psoriaasiga lastel täiskasvanutega sarnased eeldatavad guselkumabi kontsentratsioonid seerumis kogu kehakaaluvahemikus.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Kokku sai guselkumabi ja kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi 1384 naastulise psoriaasiga patsienti III faasi kliinilistest uuringutest, neist 70 patsienti olid 65-aastased või vanemad, sh 4 patsienti, kes olid 75-aastased või vanemad. 746-st psoriaatilise artriidiga patsiendist, kes olid guselkumabiga kokku puutunud III faasi kliinilistes uuringutes, kokku 38 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja ükski patsient ei olnud 75-aastane ega vanem. 859-st haavandilise koliidiga patsiendist, kes said guselkumabi II/III faasi kliinilistes uuringutes ning lülitati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, kokku 52 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja 9 patsienti olid 75-aastased või vanemad. III faasi kliinilistes uuringutes guselkumabi saanud 1009-st Crohni tõvega patsiendist, kes kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, olid 39 patsienti 65-aastased või vanemad ning 5 patsienti 75-aastased või vanemad.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel näitasid ilmse muutuste puudumist CL/F hinnangus ≥ 65 -aastastel patsientidel võrreldes < 65 -aastaste patsientidega, mis viitab sellele, et eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Spetsiifilisi uuringuid neeru- või maksakahjustuse mõju hindamiseks guselkumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Muutumatu guselkumabi (IgG mAb) renaalne eliminatsioon on eeldatavasti vähene ega oma suurt tähtsust; samamoodi ei oma maksakahjustus eeldatavasti mõju guselkumabi kliirensile, sest IgG mAb-d elimineeritakse peamiselt intratsellulaarse katabolismi käigus. Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei olnud kreatiniini kliirensil ega maksafunktsioonil olulist mõju guselkumabi kliirensile.

Kehakaal

Guselkumabi kliirens ja jaotusruumala suurenevad koos kehakaalu suurenemisega, kuid kliinilistes uuringutes täheldatud andmed näitavad, et kehakaalu alusel annuse kohandamine ei ole õigustatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja pre-/postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes makaakidega oli guselkumab hästi talutav intravenoosse ja subkutaanse manustamise kasutamisel. Iganädalane subkutaanne manustamine makaakidele annuses 50 mg/kg andis tulemuseks ekspositsiooni (AUC) väärtuse, mis oli vähemalt 23-kordne võrreldes maksimaalsete kliiniliste ekspositsioonidega pärast intravenoosselt manustatud 200 mg annust. Lisaks sellele ei märgatud korduvtoksilisuse uuringute ning kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogiliste sihtuuringute jooksul makaakidel mingeid immunotoksilisi ega kardiovaskulaarset ohutust mõjutavaid farmakoloogilisi toimeid.

Histopatoloogilistel hindamistel ei esinenud preneoplastilisi muutusi loomadel, kes olid saanud ravi kuni 24 nädala jooksul, ega ka pärast 12-nädalast taastumisperioodi, mille käigus oli toimeaine seerumis tuvastatav.

Guselkumabi mutageensust ega kartsinogeensust ei ole uuritud.

Guselkumabi ei leitud makaakide rinnapiimas mõõdetuna 28. sünnijärgsel päeval.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tremfya 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis

1 ml lahust klaasist süstlis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja mis on pen-süstli koosseisus.
Pen-süstlil on automaatne nõelapiiraja.
Tremfya on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 pen-süstlit (2 pakendit, kummaski 1).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Tremfya 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis

1 ml lahust klaasist süstlis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja mis on pen-süstli koosseisus.
Pen-süstlil on automaatne nõelapiiraja.
Tremfya on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 pen-süstlit (2 pakendit, kummaski 1).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui olete OnePress pen-süstli või PushPen pen-süstli külmkapist välja võtnud, jätke pen-süstel karpi ja laske sellel soojeneda toatemperatuurini, oodates 30 minutit enne Tremfya süstimist. Pen-süstleid ei tohi loksutada.

Enne kasutamist on soovitatav pen-süstleid visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge, värvitu kuni helekollane ja selles võib olla veidi väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Tremfya't ei tohi kasutada, kui lahus on hägune või selle värvus on muutunud või kui selles on suuri nähtavaid osakesi.

Igasse pakendisse on lisatud infoleht „Kasutusjuhend“, milles on täpselt kirjeldatud pen-süstlite ettevalmistamist ja süstimist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tremfya 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis

EU/1/17/1234/002 1 pen-süstel
EU/1/17/1234/003 2 pen-süstlit

Tremfya 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis

EU/1/17/1234/010 1 pen-süstel
EU/1/17/1234/011 2 pen-süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. november 2017
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 200 mg süstelahus süstlis

Tremfya 200 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tremfya 200 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 200 mg guselkumabi (*guselkumabum*) 2 ml lahuses.

Tremfya 200 mg süstelahus pen-süstlis

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg guselkumabi (*guselkumabum*) 2 ml lahuses.

Guselkumab on hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 lambda (IgG1λ) monoklonaalne antikeha (mAb).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes süstlis/pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Süstelahus (süstevedelik) pen-süstlis (PushPen)

Lahus on selge ja värvitu kuni helekollane ning võib sisaldada väikses koguses väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi; lahuse pH sihtväärtus 5,8 ja ligikaudne osmolaarsus 367,5 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haavandiline koliit

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

Crohni tõbi

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

See ravimpreparaat on ette nähtud kasutamiseks arsti juhtimise ja järelevalve all, kes on kogenud nende seisundite diagnoosimises ja ravis, mille puhul see on näidustatud.

Annustamine

Haavandiline koliit

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). 100 mg annuse kohta vt Tremfya 100 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Crohni tõbi

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõtet.
- või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). 100 mg annuse kohta vt Tremfya 100 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb jätkata annustamist tavapärasel raviskeemis ette nähtud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

≥ 65-aastaste patsientide kohta on andmed piiratud ja ≥ 75-aastaste patsientide kohta on andmed väga piiratud (vt lõik 5.2).

Neeru- või maksakahjustus

Tremfya't ei ole nendes patsiendirühmades uuritud. Üldiselt ei ole nende seisundite puhul oodata erilist mõju monoklonaalsete antikehade farmakokineetikale ning annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Lisateavet guselkumabi eliminatsiooni kohta vt lõik 5.2.

Lapsed

Tremfya ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanne. Süstekohad on kõht, reis ja õlavarre tagakülg. Tremfya't ei tohi süstida kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav, kõva, paksenenud või ketendav.

Pärast õige subkutaanse süste tehnika omandamist võivad patsiendid Tremfya't ise süstida, kui arst leiab, et see on asjakohane. Siiski peab arst tagama patsientide sobiva meditsiinilise jälgimise. Patsiente tuleb juhendada, et nad süstiksid kogu lahuse koguse vastavalt ravimi karpi lisatud infolehele „Kasutusjuhend“.

Juhised ravimpreparaadi ettevalmistamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt olulised aktiivsed infektsioonid (nt aktiivne tuberkuloos, vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Guselkumab võib suurendada infektsiooniriski. Ravi ei tohi alustada, kui patsiendil on mis tahes kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon, seni kuni infektsioon on taandunud või adekvaatselt ravitud.

Guselkumabiga ravi saavaid patsiente tuleb teavitada, et nad peavad pöörduma abi saamiseks arsti poole, kui neil tekivad kliiniliselt olulise kroonilise või ägeda infektsiooni nähud või sümptomid. Kui patsiendil areneb kliiniliselt oluline või tõsine infektsioon või ta ei allu standardsele ravile, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ravi katkestada, kuni infektsioon on taandunud.

Ravieelne tuberkuloosiuuring

Enne ravi alustamist peab patsiente uurima tuberkuloosi (Tb) infektsiooni suhtes. Patsiente, kes saavad ravi guselkumabiga, tuleb jälgida aktiivse Tb nähtude ja sümptomite suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi. Patsientidel, kellel on eelnevas anamneesis latentne või aktiivne Tb ning ei ole võimalik kinnitada adekvaatse ravikuuri läbimist, tuleb enne ravi alustamist kaaluda Tb-vastast ravi.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Mõned tõsised ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid mitu päeva pärast guselkumabiga ravi saamist, sh urtikaaria ja düspnoe juhud. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni esinemisel tuleb otsekohe katkestada guselkumabi manustamine ja rakendada sobivat ravi.

Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemised

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes täheldati guselkumabiga iga 4 nädala järel ravitud patsientidel maksaensüümide aktiivsuse suurenemist sagedamini kui guselkumabiga iga 8 nädala järel ravitud või platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Kui psoriaatilise artriidi korral määratakse ravi guselkumabiga iga 4 nädala järel, on soovitatav maksaensüüme kontrollida enne ravi alustamist ja edaspidi vastavalt patsiendi tavapärasele ravile. Kui täheldataksealaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist ja kahtlustatakse ravimist tingitud maksakahjustust, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni selle diagnoosi välistamiseni.

Immuniseerimised

Enne ravi alustamist peab kaaluma kõigi vajalike immuniseerimiste teostamist vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhiste. Patsientidele, keda ravitakse guselkumabiga, ei tohi samaaegselt manustada elusvaktsiine. Puuduvad andmed immuunvastuse kohta elus- või inaktiveeritud vaktsiinidele.

Enne elusviirus- või elusbaktervaktsiiniga immuniseerimist tuleb ravi katkestada vähemalt 12 nädalaks pärast viimase annuse manustamist ning ravi võib jätkata vähemalt 2 nädala möödumisel vaktsineerimisest. Ravi määravad arstid peavad tutvuma konkreetse vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõttega, et saada lisateavet ja juhiseid immunosupressantide samaaegse kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes süstlis/pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed CYP450 substraatidega

Ühes I faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel ei olnud muutused pärast guselkumabi ühekordset annustamist midasolaami, S-varfariini, omeprasooli, dekstrometorfaani ja kofeiini süsteemsetes ekspositsioonides (C_{max} ja AUC_{inf}) kliiniliselt olulised, mis viitab sellele, et koostoimed guselkumabi ja erinevate CYP ensüümide substraatide (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP1A2) vahel on ebatõenäolised. Puudub vajadus annuse kohandamiseks guselkumabi manustamisel koos CYP450 substraatidega.

Samaaegne immunosupressiivne ravi või valgusravi

Psoriaasi uuringutes ei ole uuritud guselkumabi ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis immunosupressantidega, sh bioloogiliste ravimite või valgusraviga. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne metotreksaat (MTX) ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud immunomodulaatorite (nt asatiopriin [AZA], 6-merkaptopuriin [6-MP]) ega kortikosteroidide samaaegne kasutamine ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast ravi.

Rasedus

Guselkumabi kasutamise kohta raseduse ajal on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on parem vältida Tremfya kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

On teadmata, kas guselkumab eritub inimese rinnapiima. Teadaolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimese paari sünnitusjärgse päeva jooksul ning seejärel väheneb nende hulk kiiresti väikeste kontsentratsioonideni; seega ei saa sel perioodil välistada riski rinnapiimaga toidetavale lapsele. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või loobuda ravist Tremfya'ga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Teave guselkumabi eritumise kohta loomade (makaagid) piima: vt lõik 5.3.

Fertiilsus

Guselkumabi mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tremfya ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimena hingamisteede infektsioonidest (ligikaudu 8%-l patsientidest haavandilise koliidi uuringutes, 11%-l patsientidest Crohni tõve uuringutes ja 15%-l patsientidest psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes).

Tremfya'ga ravitud patsientide üldised ohutusprofiilid on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis esinesid psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve kliinilistes uuringutes, samuti turuletulekujärgse kogemuse jooksul teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmist kokkuleppelist jaotust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Herpes simplex</i> infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Tinea</i> infektsioonid (jalaseen)
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus
	Harv	Anafülaksia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Süstekoha reaktsioonid
Uuringud	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide arvu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena suurenenud transaminaaside aktiivsusest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, hüpertransaminaseemia) guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (8,6% iga 4 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas ja 8,3% iga 8 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas) kui platseeborühmas (4,6%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena transaminaaside suurenenud aktiivsusest (vt eespool) 12,9% patsientidest iga 4 nädala järel ravi saanud rühmas ja 11,7% patsientidest iga 8 nädala järel ravi saanud rühmas.

Laboratoorsete hinnangute põhjal jäi enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemistest (ALAT ja ASAT) $\leq 3 \times$ normi ülempiiri (ULN, *upper limit of normal*) piiridesse. Transaminaaside aktiivsuse suurenemised vahemikus > 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN ja $> 5 \times$ ULN olid väikse esinemissagedusega, esinedes palju tihedamini guselkumabi iga 4 nädala järel saanud rühmas kui guselkumabi iga 8 nädala järel saanud rühmas (tabel 2). Sarnast esinemissageduste mustrit raskuse ja ravirühmade järgi täheldati 2-aastase III faasi psoriaatilise artriidi kliinilise uuringu lõpuni.

Tabel 2. Transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientide esinemissagedus algtaseme järgselt kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus

	24. nädalani ^a			1. aastani ^b	
	Platseebo N=370 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c
ALAT					
> 1 kuni ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 kuni ≤ 5 x ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
> 1 kuni ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 kuni ≤ 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 platseebokontrolliga periood.

^b siia ei kuulu patsiendid, kes olid randomiseeritud saama algselt platseebot ja viidi üle guselkumabile.

^c patsientide arv, kellel oli ajavahemiku jooksul vähemalt ühel korral tehtud uuringu alustamisele järgnev spetsiifiliste laboriuuringute hindamine.

Psoriaasi kliinilistes uuringutes oli transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ühe aasta jooksul patsientidel, kes said guselkumabi annuse iga 8 nädala järel, sarnane sellega, mida täheldati iga 8 nädala järel guselkumabi annuse saanud patsientidel psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes. 5 aasta jooksul transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ei suurenenud pärast üheaastast ravi guselkumabiga. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemisi olid ≤ 3 x ULN.

Enamikul juhtudel oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati platseebokontrolliga sissejuhatava perioodi (nädalad 0...12) jooksul kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) sagedamini guselkumabiga ravi saanute rühmas (1,7%-l patsientidest) kui platseeborühmas (0,6%-l patsientidest). Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni kõrvalekalle ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) 3,4%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 4,1%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 2,4%-ga platseeborühmas.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsis oli tehtud laboratoorsete hindamiste alusel ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise esinemissagedus väiksem võrreldes sellega, mida täheldati psoriaatilise artriidi III faasi kliinilistes uuringutes. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati guselkumabiga ravi saanud patsientidel platseebokontrolliga perioodil (12. nädal) ALAT-i (< 1%-l patsientidest) ja ASAT-i (< 1%-l patsientidest) aktiivsuse suurenemisest ≥ 3 x ULN. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest ≥ 3 x ULN 2,7%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel

subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 2,6%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas. Enamikul juhtudest oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Neutrofiilide arvu vähenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (0,9%) kui platseeborühmas (0%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest 0,9% guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Enamikel juhtudel oli neutrofiilide arvu vähenemine veres kerge ja mööduv, sellega ei kaasnenud infektsiooni ja see ei põhjustanud ravi katkestamist.

Gastroenteriit

Kahes III faasi psoriaasi kliinilises uuringus esines platseebokontrolliga perioodi jooksul gastroenteriiti sagedamini guselkumabi ravirühmas (1,1%) võrreldes platseeboga (0,7%). 264. nädalaks teatati gastroenteriidist 5,8% kõigist guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Gastroenteriit oli kõrvaltoimena vähetõsine ega põhjustanud guselkumabiga ravi katkestamist kuni 264. nädalani. Gastroenteriidi esinemise määrad, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul olid sarnased neile, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Süstekoha reaktsioonid

Kahes psoriaasi III faasi kliinilises uuringus seostati 48 nädala jooksul 0,7% guselkumabi süstetest ja 0,3% platseebo süstetest süstekoha reaktsioonidega. 264. nädalaks seostati 0,4% guselkumabi süstetest süstekoha reaktsioonidega. Süstekoha reaktsioonid olid raskusastmelt üldiselt kerged kuni mõõdukad; ükski neist ei olnud tõsine ja üks viis guselkumabiga ravi katkestamiseni.

Kahes psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus oli patsientide arv, kellel oli 24. nädalaks teatatud ühest või enamast süstekoha reaktsioonist, väike ja vaid veidi suurem guselkumabi rühmades kui platseeborühmas; 5 (1,3%) patsienti iga 8 nädala järel guselkumabi saanud rühmas, 4 (1,1%) patsienti iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmas ja 1 (0,3%) patsient platseeborühmas. Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes lõpetas üks patsient ravi guselkumabiga süstekoha reaktsiooni tõttu platseebokontrolliga perioodi jooksul. Esimese aasta jooksul olid ühest või enamast süstekoha reaktsioonist teatanud patsientide osakaalud iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmades vastavalt 1,6% ja 2,4%. Kokkuvõtteks oli süstekoha reaktsioonidega seotud infektsioonide, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul, esinemise määr sarnane sellega, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Haavandilise koliidi säilitusravi III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 44. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7,9% (2,5% süstetest) subkutaanset guselkumabi 200 mg iga 4 nädala järel manustanute rühmas (200 mg guselkumabi manustati kahe 100 mg süstena haavandilise koliidi III faasi säilitusravi kliinilises uuringus), aga subkutaanse guselkumabi 100 mg iga 8 nädala järel manustanute rühmas süstekoha reaktsioonidest ei teatatud. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliinilistes uuringutes oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 4,1% (0,8% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 1,4% (0,6% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstet iga 8 nädala järel. Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged, ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7% (1,3% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 4,3% (0,7% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse

sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstid iga 8 nädala järel. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged; ükski ei olnud tõsine.

Immunogeensus

Guselkumabi immunogeensusust hinnati tundliku ja ravimtolerantse immuunuuriga.

Psoriaasiga ja psoriaatilise artriidiga patsientide II ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 52-nädalase ravi jooksul 5%-l ($n = 145$) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 8%-l ($n = 12$) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,4%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Psoriaasiga patsientide III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 264-nädalase ravi jooksul ligikaudu 15%-l guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 5%-l esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,76%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Intravenooset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 56-nädalase ravi jooksul ligikaudu 12%-l ($n = 58$) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 16%-l ($n = 9$) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 2%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide III faasi analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 24-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l ($n = 24$) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, 13%-l ($n = 3$) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Crohni tõvega patsientide, kes said intravenooset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 5%-l ($n = 30$) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 7%-l ($n = 2$) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,3%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Crohni tõvega patsientide, kes said subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, III faasi uuringu analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l ($n = 24$) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest 13%-l ($n = 3$) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ühe annustamisviisi käigus manustatud guselkumabi intravenoosseid kuni 1200 mg annuseid ja subkutaanseid kuni 400 mg annuseid, ilma et oleks esinenud annust piiravat toksilisust. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete mis tahes nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe manustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC16.

Toimemehhanism

Guselkumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub antigeeni seondumiskohtade kaudu selektiivselt interleukiin 23 (IL-23) valguga kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. IL-23 on tsütokiin, mis osaleb põletiku- ja immuunvastustes. Blokeerides IL-23 seondumise vastavate retseptoritega, inhibeerib guselkumab IL-23-vahendatud rakusignaale ja proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemist.

Naastulise psoriaasiga patsientide nahas on IL-23 tase tõusnud. Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientide käärsoole koes on IL-23 tase tõusnud. *In vitro* mudelites on näidatud, et guselkumab inhibeerib IL-23 bioaktiivsust, blokeerides selle kontakti raku pinnal asuva IL-23 retseptoriga, peatades IL-23 poolt vahendatud signaliseerimist, aktiveerimist ja tsütokiini kaskaade. Guselkumab avaldab kliinilist toimet naastulisele psoriaasile, psoriaatilisele artriidile, haavandilisele koliidile ja Crohni tõvele tänu IL-23 tsütokiini radade blokeerimisele.

On tõestatud, et Fc-gamma retseptor 1 (CD64) ekspresseerivad müeloidrakud on psoriaasi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral IL-23 peamine allikas põletikulises koes. *In vitro* on näidatud, et guselkumab blokeerib IL-23 ja seondub CD64-ga. Need tulemused näitavad, et guselkumab suudab põletiku korral neutraliseerida IL-23 rakutasandil.

Farmakodünaamilised toimed

Ühes I faasi uuringus andis guselkumabiga ravi tulemuseks IL-23/Th17 raja geenide ekspressiooni ja psoriaasiga seotud geeni ekspressiooni profiilide vähenemise, nagu on tõestatud naastulise psoriaasiga patsientidelt 12. nädalal saadud kahjustatud naha biopsiate mRNA analüüsil võrreldes ravieelsega. Sellessamas I faasi uuringus paranesid 12. nädalaks guselkumabiga ravi tulemusel psoriaasi histoloogilised mõõdikud, mis hõlmasid epidermise paksuse vähenemist ja T-rakkude esinemistihedust. Lisaks täheldati naastulise psoriaasi II ja III faasi uuringutes guselkumabiga ravitud patsientidel seerumis IL-17A, IL-17F ja IL-22 tasemete langust võrreldes platseeboga. Need tulemused on kooskõlas kliinilise kasuga, mida täheldati naastulise psoriaasi ravimisel guselkumabiga.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel olid III faasi uuringutes akuutse faasi C-reaktiivse valgu tasemed seerumis, seerumi amüloid A ja IL-6 ning Th17 efektor-tsütokiinide IL-17A, IL-17F ja IL-22 algtasemed suurenenud. Guselkumab vähendas nende valkude taset 4 nädala jooksul alates ravi algusest. Võrreldes algtaseme ja ka platseeboga vähendas guselkumab nende valkude taset 24. nädalaks veelgi.

Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel vähendas ravi guselkumabiga põletikumarkerite, sh C-reaktiivse valgu (*C-reactive protein*, CRP) ja rooja kalprotektiini sisaldust sissejuhatava ravi 12. nädalaks ning see vähenemine püsis üheaastase säilitusravi kestel. IL-17A, IL-22 ja IFN γ valkude sisaldused seerumis vähenesid juba 4. nädalaks ning vähenemine jätkus sissejuhatava ravi 12. nädalani. Guselkumab vähendas ka IL-17A, IL-22 ja IFN γ RNA taset käärsoole limaskestast biopsia proovides 12. nädalal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Haavandiline koliit

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi mitmekeskesuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (QUASAR intravenoosse sissejuhatava ravi uuring, QUASAR säilitusravi uuring ja ASTRO subkutaanse sissejuhatava ravi uuring) mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse

kadumine või kes ei talunud kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP), bioloogilist ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoreid ja/või sfingosiin-1-fosfaadi retseptori modulaatoreid (S1PRM) ainult uuringus ASTRO. Lisaks hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust ühes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga IIB faasi sissejuhatava ravi annuse leidmise uuringus (QUASAR sissejuhatava ravi annusevahemiku uuring), milles osalev haavandilise koliidiga patsientide rühm oli sarnane III faasi sissejuhatava ravi uuringus osalenutega.

Haiguse aktiivsust hinnati modifitseeritud Mayo skooriga (*modified Mayo score*, mMS): see kolmeosaline Mayo skoor (0...9) koosnes järgmiste alamskooride summast (iga alamskoor 0...3): roojamissagedus (*stool frequency*, SFS), rektaalne veritsus (*rectal bleeding*, RBS) ja keskselt hinnatud endoskoopia leiud (*endoscopy*, ES). Mõõdukat kuni rasket aktiivset haavandilist koliiti määratleti kui mMS vahemikus 5...9, RBS ≥ 1 ja ES 2 (määratletud kui oluline erüteem, puuduv vaskulaarne joonis, limaskestast haprus ja/või erosioonid) või ES 3 (määratletud kui spontaanne veritsus ja haavandumine).

Sissejuhatava ravi uuring: QUASAR IS

Sissejuhatava ravi uuringus QUASAR IS randomiseeriti patsiendid suhtega 3 : 2 saama kas 200 mg guselkumabi või platseebot intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Kokku hinnati 701 patsienti. Ravielne mMS-i mediaan oli 7, sh 35,5%-l patsientidest oli ravielne mMS vahemikus 5...6 ja 64,5%-l oli mMS vahemikus 7...9 ning 67,9%-l patsientidest oli ravielne ES 3. Vanuse mediaan oli 39 aastat (vahemikus 18...79 aastat); 43,1% olid naissoost ning 72,5% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 21,4% asiaatide ja 1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosaltsülaate, MTX, 6-MP, AZA ja/või suukaudseid kortikosteroide. Ravielselt said 72,5% patsientidest aminosaltsülaate, 20,8% patsientidest said immunomodulaatoreid (MTX, 6-MP või AZA) ja 43,1% patsientidest said kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi või JAK inhibiitorite kasutamine oli keelatud.

Kokku 49,1%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi ja/või ravi JAK inhibiitoriga. Neist patsientidest vastavalt 87,5%-l, 54,1%-l ja 18%-l oli varem ebaõnnestunud ravi TNF blokaatoriga, vedolizumabiga või JAK inhibiitoriga ning 47,4%-l oli ebaõnnestunud kaks või enam sellist ravi. Kokku 48,4% patsientidest ei olnud varem saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ning 2,6% olid varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS skoori järgi 12. nädalal. Teised tulemusnäitajad 12. nädalal olid sümptomaatiline remissioon, endoskoopiline paranemine, kliiniline ravivastus, limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalil, väsimuse ravivastus ja remissioon IBDQ alusel (tabel 3).

Guselkumabi rühmas oli 12. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 3. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR IS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 200 mg intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Ravierinevus (95% CI)
Kliiniline remissioon^b			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	23% (n=421)	15% (10%; 20%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	12% (n=137)	32% (n=202)	20% (12%; 28%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 14%)
Sümptomaatiline remissioon^f			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	50% (n=421)	29% (23%; 36%) ^c

Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	26% (n=137)	60% (n=202)	34% (24%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	14% (n=136)	38% (n=208)	24% (16%; 33%)
Endoskoopiline paranemine^g			
Kogu populatsioon	11% (n=280)	27% (n=421)	16% (10%; 21%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	17% (n=137)	38% (n=202)	21% (12%; 30%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	5% (n=136)	15% (n=208)	10% (4%; 16%)
Kliiniline ravivastus^h			
Kogu populatsioon	28% (n=280)	62% (n=421)	34% (27%; 41%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	35% (n=137)	71% (n=202)	36% (26%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	20% (n=136)	51% (n=208)	32% (22%; 41%)
Limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalilⁱ			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	24% (n=421)	16% (11%; 21%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	11% (n=137)	33% (n=202)	22% (13%; 30%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 15%)
Väsimuse ravivastus^j			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	41% (n=421)	20% (13%; 26%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	29% (n=137)	42% (n=202)	12% (2%; 23%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	13% (n=136)	38% (n=208)	25% (17%; 34%)
Remissioon IBDQ alusel^k			
Kogu populatsioon	30% (n=280)	51% (n=421)	22% (15%; 29%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	34% (n=137)	62% (n=202)	28% (18%; 38%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	24% (n=136)	39% (n=208)	15% (5%; 25%)

^a 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal.

^b Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta.

^c $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel (kohandatud vastavalt stratifikatsiooniteguritele: ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ja ravieelselt samaaegne kortikosteroidide kasutamine).

^d Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas ja 11 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.

^f Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.

^g Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta.

^h Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.

ⁱ Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude vastavalt Geboes'i klassifikatsioonistüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.

^j Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „PROMIS-Fatigue Short form 7a“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes ravieelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.

^k Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) skoor ≥ 170 .

Uuringusse QUASAR IS ja sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringusse QUASAR kaasati ka 48 patsienti, kelle ravieelne mMS oli 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 . Patsientidel, kelle ravieelne mMS

oli 4, oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga (mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise järgi 12. nädalal) kooskõlas mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi kogupopulatsiooniga.

Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist juba 2. nädalal ning see vähenemine jätkus 12. nädalani.

Säilitusravi uuring: QUASAR MS

Uuringus QUASAR MS hinnati 568 patsienti, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12. nädalaks pärast guselkumabi intravenooset manustamist kas uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR. Uuringus QUASAR MS randomiseeriti need patsiendid saama subkutaanse säilitusravi skeemi alusel kas 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel, 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel või platseebot 44 nädalat.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS-i alusel 44. nädalal. Teisesed tulemusnäitajad 44. nädalal hõlmasid muu hulgas (loetelu ei ole täielik) sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni, histoloogilist limaskesta paranemist endoskoopia materjalis, väsimuse ravivastust ja remissiooni IBDQ alusel (tabel 4).

Mõlemas guselkumabi rühmas oli 44. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 4. 44. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR MS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanse süstena ^a %	200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanse süstena ^b %	Ravierinevus (95% CI)	
				100 mg guselkumabi	200 mg guselkumabi
Kliiniline remissioon ^c					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	45% (n=188)	50% (n=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	58% (n=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Sümptomaatiline remissioon ^h					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	70% (n=188)	69% (n=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	46% (n=108)	74% (n=105)	76% (n=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	24% (n=75)	65% (n=77)	60% (n=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)

Kortikosteroididevaba kliiniline remissioonⁱ					
Kogu populatsioon ^d	18% (n=190)	45% (n=188)	49% (n=190)	26% (17%; 34%) ^c	29% (20%; 38%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	7% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoskoopiline paranemine^j					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	49% (n=188)	52% (n=190)	30% (21%; 38%) ^c	31% (22%; 40%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	53% (n=105)	59% (n=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	45% (n=77)	42% (n=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Limaskestast histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^k					
Kogu populatsioon ^d	17% (n=190)	44% (n=188)	48% (n=190)	26% (17%; 34%) ^c	30% (21%; 38%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	23% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	38% (n=77)	39% (n=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Kliiniline ravivastus^l					
Kogu populatsioon ^d	43% (n=190)	78% (n=188)	75% (n=190)	34% (25%; 43%) ^c	31% (21%; 40%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	54% (n=108)	83% (n=105)	81% (n=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	28% (n=75)	70% (n=77)	67% (n=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalal patsientidel, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12. nädalaks pärast sissejuhatavat ravi					
Kogu populatsioon ^a	34% (n=59)	61% (n=66)	72% (n=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	34% (n=41)	65% (n=43)	79% (n=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	27% (n=15)	60% (n=20)	56% (n=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)

Endoskoopiline normaliseerumineⁿ					
Kogu populatsioon ^d	15% (n=190)	35% (n=188)	34% (n=190)	18% (10%; 27%) ^c	17% (9%; 25%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	20% (n=108)	38% (n=105)	42% (n=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	31% (n=77)	24% (n=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Väsimuse ravivastus^o					
Kogu populatsioon ^d	29% (n=190)	51% (n=188)	43% (n=190)	20% (11%; 29%) ^c	13% (3%; 22%) ^m
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	36% (n=108)	51% (n=105)	53% (n=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	47% (n=77)	32% (n=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remissioon IBDQ alusel^p					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	64% (n=188)	64% (n=190)	26% (17%; 36%) ^c	26% (16%; 35%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	49% (n=108)	68% (n=105)	74% (n=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	58% (n=77)	53% (n=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

- ^a 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 8 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.
- ^b 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 4 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.
- ^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta.
- ^d Patsiendid, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele.
- ^f Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas, 6 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 6 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.
- ^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.
- ^h Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.
- ⁱ Ei vajanud üldse ravi kortikosteroididega vähemalt 8 nädalat enne 44. nädalat ning vastas ka kliinilise remissiooni kriteeriumitele 44. nädalal.
- ^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta.
- ^k Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude vastavalt Geboes'i klassifikatsioonisüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.
- ^l Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.
- ^m $p < 0,01$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele
- ⁿ Endoskoopia alamskoor 0.
- ^o Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „*PROMIS-Fatigue Short form 7a*“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes sissejuhatava ravi eelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.
- ^p Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (*Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) skoor ≥ 170 .
- ^q Isikud, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.
- ^r Lisaks olid veel 3 patsienti platseeborühmas, 3 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 3 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringutes QUASAR IS ja QUASAR MS tõestati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust sõltumata vanusest, soost, rassist, kehakaalust ja varasemast ravist bioloogilise ravimi või JAK inhibiitoriga.

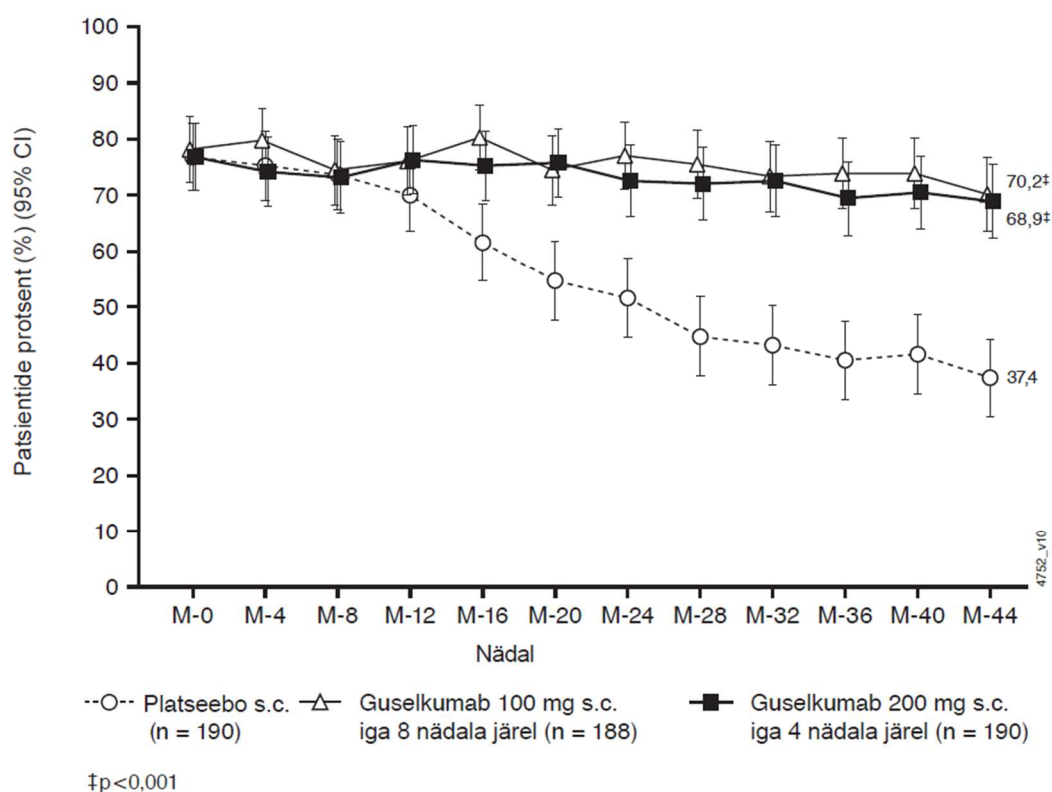
Uuringus QUASAR MS said suure põletikukoormusega patsiendid pärast sissejuhatava annustamiskeemi läbimist täiendavat kasu 200 mg guselkumabi subkutaansest manustamisest iga 4 nädala järel võrreldes 100 mg subkutaanse manustamisega iga 8 nädala järel. Nende patsientide seas, kelle CRP sisaldus pärast sissejuhatava annustamise läbimist oli > 3 mg/l, täheldati kliiniliselt olulist arvulist erinevust $> 15\%$ kahe guselkumabi annuserühma vahel järgmiste 44. nädala tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon (48% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), kliinilise remissiooni püsimine (88% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 50% 100 mg iga 8 nädala järel), kortikosteroididevaba kliiniline remissioon (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), endoskoopiline paranemine (52% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 35% 100 mg iga 8 nädala järel) ja limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalil (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 29% 100 mg iga 8 nädala järel).

Uuringusse QUASAR MS kaasati 31 patsienti, kellel oli sissejuhatava ravi eelne mMS 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 , kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR. Nende patsientide puhul oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga, mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise alusel 44. nädalal, kooskõlas kogupopulatsiooniga.

Sümptomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus QUASAR MS määratleti sümptomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 44. nädalal mõlemas guselkumabi rühmas, samas kui platseeborühmas täheldati halvenemist (joonis 1):

Joonis 1. Uuringus QUASAR MS 44. nädalaks sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



Patsiendid, kes saavutasid 24. nädalal ravivastuse guselkumabi pikendatud raviga

Guselkumabiga ravitud patsiendid, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, said 200 mg guselkumabi subkutaanselt 12., 16. ja 20. nädalal. Uuringus QUASAR IS osalenud guselkumabiga ravitud 120-st patsiendist, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, saavutas 24. nädalal kliinilise vastuse 66 patsienti (55%). 24. nädalal guselkumabiga ravivastuse saavutanud patsiendid jätkasid uuringus QUASAR MS, kus neile manustati 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel. Uuringu QUASAR MS 44. nädalal püsis kliiniline ravivastus 83 patsiendil 123-st (67%) ja kliinilise remissiooni saavutas 37 patsienti 123-st (30%).

Efektiivsuse taastumine pärast guselkumabi ravivastuse kadumist

Üheksateist patsienti, kellele manustati 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel ja kellel esines esmakordne ravivastuse kadumine (10%) 8. kuni 32. nädalal uuringus QUASAR MS, said guselkumabi pimevaliku alusel annuses 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel ning neist saavutasid 12 nädala pärast sümptomaatilise ravivastuse 11 patsienti (58%) ja sümptomaatilise remissiooni saavutasid 5 patsienti (26%).

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

Histoloogilist remissiooni määratleti kui Geboes'i histoloogilist skoori ≤ 2 B.0 (neutrofiilide puudumine limaskestas [nii päriskihis kui ka epiteelis], krüptide destruktsiooni puudumine, erosioonide, haavandumise või granulatsioonikoe puudumine vastavalt Geboes'i klassifitseerimissüsteemile). Uuringus QUASAR IS saavutasid histoloogilise remissiooni 12. nädalal 40% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 19% platseeborühma patsientidest. Uuringus QUASAR MS saavutasid histoloogilise remissiooni 44. nädalal 59% ja 61% patsientidest, kes said raviks 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, ning 27% platseeborühma patsientidest.

Limaskesta endoskoopilise välimuse normaliseerumist määratleti kui ES 0. Uuringus QUASAR IS saavutasid endoskoopilise normaliseerumise 12. nädalal 15% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 5% platseeborühma patsientidest.

Histoloogilis-endoskoopiline limaskesta koondtulemusnäitaja

Kombinatsiooni sümptomaatilise remissiooni, endoskoopilise normaliseerumisest, histoloogilisest remissioonist ja rooja kalprotektiini sisaldusest ≤ 250 mg/kg 44. nädalal saavutas suurem osakaal patsientidest, kes said kas 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 22% ja 28% vs. 9%).

Tervisega seotud elukvaliteet

12. nädalal esinesid uuringus QUASAR IS guselkumabi saavatel patsientidel platseeborühmast suuremad ja kliiniliselt olulised paranemised võrreldes raviellega põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis, mida hinnati IBDQ koguskoori alusel, ja kõigis IBDQ domeeni skoorides (soolesümptomid, sh kõhuvalu ja roojamistung, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon). Need paranemised püsisid guselkumabiga ravitud patsientidel uuringus QUASAR MS kuni 44. nädalani.

Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimised

Uuringus QUASAR IS esines 12. nädalaks haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi guselkumabi rühmas väiksemal osakaalul patsientidest kui platseeborühmas (1,9%; 8/421 vs. 5,4%; 15/280).

ASTRO

Uuringus ASTRO randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas guselkumabi 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot.

Kokku hinnati 418 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 40 aastat (vahemik 18...80 aastat); 38,8% olid naised ning 64,6% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 28,9% asiaatide ja 3,1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosalsülaate, immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või suukaudseid kortikosteroide (kuni 20 mg prednisooni või ekvivalenti ööpäevas). Ravielset sai 77,3% patsientidest aminosalsülaate, 20,1% patsientidest immunomodulaatoreid ja 32,8% patsientidest kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi, JAK inhibiitorid või S1PRM-id ei olnud lubatud. Kokku 40,2%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline, JAK inhibiitori ja/või S1PRM ravi, 58,1% ei olnud varem bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ja/või S1PRM-i saanud ning 1,7% olid varem saanud ravi bioloogilise ravimi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-iga, mis ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringus ASTRO oli esmane tulemusnäitaja kliiniline remissioon 12. nädalal, mida määratleti mMS alusel. 12. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kliinilist ravivastust ja histoloogilis-endoskoopilist limaskesta paranemist (vt tabel 5). 24. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid kliinilist remissiooni ja endoskoopilist paranemist (vt tabel 6).

Tabel 5. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg subkutaanne sissejuhatav ravi ^a %	Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI) ^b
Kliiniline remissioon^c			
Kogu populatsioon	6% (n=139)	28% (n=279)	21% (15%; 28%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	9% (n=79)	36% (n=164)	27% (18%; 37%)

Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	4% (n=56)	16% (n=112)	12% (3%; 20%)
Sümptomaatiline remissioon^d			
Kogu populatsioon	21% (n=139)	51% (n=279)	30% (22%; 39%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	25% (n=79)	59% (n=164)	34% (22%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	14% (n=56)	41% (n=112)	26% (13%; 39%)
Endoskoopiline paranemine^h			
Kogu populatsioon	13% (n=139)	37% (n=279)	24% (17%; 32%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	46% (n=164)	28% (17%; 40%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	24% (n=112)	16% (6%; 26%)
Kliiniline ravivastusⁱ			
Kogu populatsioon	35% (n=139)	66% (n=279)	31% (22%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	42% (n=79)	71% (n=164)	30% (17%; 43%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	25% (n=56)	57% (n=112)	31% (17%; 45%)
Limaskestast histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^j			
Kogu populatsioon	11% (n=139)	30% (n=279)	20% (12%; 27%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	14% (n=79)	38% (n=164)	25% (14%; 35%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	19% (n=112)	11% (1%; 20%)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal

^b Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).

^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta

^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0

^e $p < 0,001$

^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas ja 3 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit või S1PRM-i ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud

^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise koliidi ravis

^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta

ⁱ Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1

^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta ja Geboes'i skoor $\leq 3,1$ (sh neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude)

Tabel 6. 24. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansed süsted ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansed süsted ^b %	Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Kliiniline remissioon ^d					
Kogu populatsioon	9% (n=139)	35% (n=139)	36% (n=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e

Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	13% (n=79)	49% (n=81)	43% (n=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	16% (n=57)	27% (n=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoskoopiline paranemine^h					
Kogu populatsioon	12% (n=139)	40% (n=139)	45% (n=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	54% (n=81)	52% (n=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	19% (n=57)	36% (n=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel

^b 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel

^c Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).

^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta

^e $p < 0,001$

^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas, 1 patsient 100 mg guselkumabi rühmas ja 2 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud ravi bioloogilise ravimiga, JAK inhibiitoriga või S1PRM-iga ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud

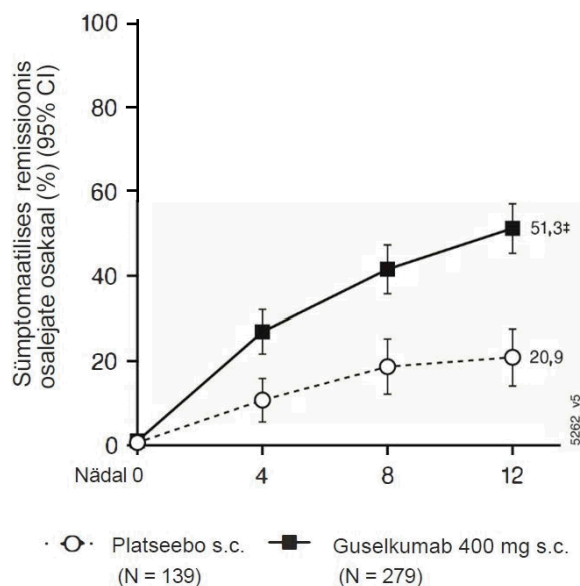
^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise koliidi ravis

^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta

Sümptomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus ASTRO määratleti sümptomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 12. nädalani; võrreldes platseeborühmaga saavutati guselkumabi rühmas sümptomaatiline remissioon suuremal osakaalul patsientidest (joonis 2):

Joonis 2. Uuringus ASTRO 12. nädalaks sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



†p<0,001

Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal.

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

12. nädalaks saavutas histoloogilise remissiooni 44% patsientidest, kes said 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina, võrreldes 20% patsientidega platseeborühmas.

24. nädalaks saavutas endoskoopilise normaliseerumise vastavalt 21% ja 26% patsientidest, kes said raviks 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina ja seejärel kas 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena 16. nädalal ning edasi iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena 12. nädalal ning edasi iga 4 nädala järel, võrreldes 4% patsientidega platseeborühmas.

Kõhuvalu ja roojamistung

12. nädalal ei esinenud kõhuvalu (56% vs. 31%) ja roojamistungi (49% vs. 24%) suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina saanud patsientidest võrreldes platseeboga.

Tervisega seotud elukvaliteet

Haigusespetsiifilist tervisega seotud elukvaliteeti hinnati IBDQ alusel. 12. nädalaks saavutati IBDQ remissioon suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi kombineeritud subkutaanse ravina saanud patsientidest (61%) võrreldes platseeboga (34%).

Crohni tõbi

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse kadumine või kes ei talunud suukaudseid kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või bioloogilist ravi (TNF blokaatorid või vedolizumab): need olid kaks identse ülesehitusega 48-nädalast mitmekeskuselist randomiseeritud topeltpimedat platsebo- ja toimeainekontrolliga (ustekinumab) paralleelrühmadega uuringut (GALAXI 2 ja GALAXI 3) ning üks 24-nädalane mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuring (GRAVITI). Kõigil kolmel uuringul oli katkematu raviga disain: guselkumabi rühma (või ustekinumabi rühma uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3) randomiseeritud patsiendid said sama ravi kogu uuringu kestel.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

III faasi uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 määratleti mõõdukas kuni rasket aktiivset Crohni tõbe Crohni tõve aktiivsuseindeksi (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ning Crohni tõve lihtsa endoskoopilise skooriga (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD), mille väärtus oli ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel). GALAXI 2/3 lisakriteeriumite hulka kuulusid ööpäevane keskmine roojamissagedus (*stool frequency*, SF) > 3 või keskmine ööpäevane kõhuvaluskoor (*abdominal pain*, AP) > 1 .

Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 randomiseeriti patsiendid suhtega 2 : 2 : 2 : 1 saama ühte järgmistest: 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel; või 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või ustekinumabi annuses ligikaudu 6 mg/kg intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalal, ning seejärel 90 mg ustekinumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või platseebot. Platseeboga ravivastust mittesaavutanud patsientidele manustati alates 12. nädalast ustekinumabi.

Uuringutes GALAXI 2 (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) hinnati kokku 1021 patsienti. Vanuse mediaan oli 34 aastat (vahemik 18...83 aastat), 57,6% olid mehed; 74,3% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 21,3% asiaatidena ja 1,5% mustanahalistena.

Uuringus GALAXI 2 oli 52,8%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 7,5% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,9% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 5,3% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 37,4% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 29,9% patsientidest.

Uuringus GALAXI 3 oli 51,9%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,3% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 9,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,5% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 6,6% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 36,1% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 30,2% patsientidest.

Tabelites 7 (12. nädal) ja 8 (48. nädal) on esitatud uuringute GALAXI 2 ja GALAXI 3 peamiste kaastulemusnäitajate ja oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed võrreldes platseeboga. Oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed 48. nädalal võrreldes ustekinumabiga on esitatud tabelites 9 ja 10.

Tabel 7. Peamiste kaas- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate vastavate patsientide osakaalud guselkumabi versus platseebo puhul 12. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad				
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal				
Kogu populatsioon	22% (n=76)	47% ⁱ (n=289)	15% (n=72)	47% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	18% (n=34)	50% (n=121)	15% (n=27)	50% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	23% (n=39)	45% (n=150)	15% (n=39)	47% (n=150)

Endoskoopiline ravivastus^c 12. nädalal				
Kogu populatsioon	11% (n=76)	38% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	36% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	15% (n=34)	51% (n=121)	22% (n=27)	41% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	5% (n=39)	27% (n=150)	8% (n=39)	31% (n=150)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad				
PRO-2 remissioon^f 12. nädalal				
Kogu populatsioon	21% (n=76)	43% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	42% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	24% (n=34)	43% (n=121)	15% (n=27)	47% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	13% (n=39)	41% (n=150)	13% (n=39)	39% (n=150)
Väsimuse ravivastus^g 12. nädalal				
Kogu populatsioon	29% (n=76)	45% ^j (n=289)	18% (n=72)	43% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	32% (n=34)	48% (n=121)	19% (n=27)	46% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	26% (n=39)	41% (n=150)	18% (n=39)	43% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^h 12. nädalal				
Kogu populatsioon	1% (n=76)	15% (n=289)	8% (n=72)	16% (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	3% (n=34)	22% (n=121)	19% (n=27)	25% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	0% (n=39)	9% (n=150)	0% (n=39)	9% (n=150)

^a Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal – selles tabeliveerus on kahe guselkumabi ravirühma kombineeritud andmed, sest patsiendid said kuni 12. nädalani intravenooset sissejuhatavat ravi sama annustamisskeemi alusel.

^b Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150.

^c Lisaks olid veel 9 patsienti platseeborühmast ja 38 patsienti 200 mg guselkumabi intravenoosse ravi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^d Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid või vedolizumab) suhtes.

^e Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq$ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori $\leq$ 2.

^f PRO-2 remissiooni määratleti kui AP (köhuvalu) keskmist ööpäevast skoori $\leq$ 1 ning SF (roojamissagedus) keskmist ööpäevast skoori $\leq$ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

^g Väsimuse ravivastust määratleti kui lühiküsimustiku „*PROMIS Fatigue Short Form 7a*“ skoori $\geq$ 7-punktilist paranemist.

^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori $\leq$ 2.

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

Tabel 8. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi versus platseebo puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Platseebo	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena^b	Platseebo (N=72)	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena^b
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^c 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	12% (n=76)	45% ^e (n=143)	51% ^e (n=146)	14% (n=72)	44% ^e (n=143)	48% ^e (n=150)

Endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	7% (n=76)	38% ^e (n=143)	38% ^e (n=146)	6% (n=72)	33% ^e (n=143)	36% ^e (n=150)

^a Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.

^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.

^c Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.

^d Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Osalejad, kes vastasid ebapiisava ravivastuse kriteeriumitele 12. nädalal, loeti ravivastuseta uuritavate hulka ka 48. nädalal, sõltumata raviharust.

Tabel 9. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* ustekinumabi puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

GALAXI 2				GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal						
Kogu populatsioon	39% (n=143)	42% (n=143)	49% (n=146)	28% (n=148)	41% ^k (n=143)	45% ^k (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^e 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	42% (n=143)	49% (n=143)	56% (n=146)	32% (n=148)	47% (n=143)	49% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^f 48. nädalal						
Kogu populatsioon	20% (n=143)	27% (n=143)	24% (n=146)	13% (n=148)	24% ^k (n=143)	19% (n=150)
Kliiniline remissioon^g 48. nädalal						
Kogu populatsioon	65% (n=143)	64% (n=143)	75% (n=146)	61% (n=148)	66% (n=143)	66% (n=150)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^h 48. nädalalⁱ						
Kogu populatsioon	61% (n=143)	63% (n=143)	71% (n=146)	59% (n=148)	64% (n=143)	64% (n=150)
Püsiv kliiniline remissioon^j 48. nädalal						
Kogu populatsioon	45% (n=143)	46% (n=143)	52% (n=146)	39% (n=148)	50% (n=143)	49% (n=150)
PRO-2 remissioon^j 48. nädalal						
Kogu populatsioon	59% (n=143)	60% (n=143)	69% (n=146)	53% (n=148)	58% (n=143)	56% (n=150)

- ^a Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^c Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^d Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.
- ^e Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .
- ^f Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .
- ^g Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .
- ^h Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.
- ⁱ Püsivat kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori $< 150 \geq 80\%$ -l kõigist visiitidest ajavahemikus alates 12. nädalast kuni 48. nädalani (vähemalt 8 visiiti 10-st), kaasa arvatud 48. nädalal.
- ^j PRO-2 remissiooni määratleti kui AP keskmist ööpäevast skoori ≤ 1 ning SF keskmist ööpäevast skoori ≤ 3 , kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.
- ^k $p < 0,05$
- ^l 48. nädala ravivastuseid hinnati sõltumatult 12. nädala kliinilisest ravivastusest

Tabel 10. Efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi versus ustekinumabi puhul 48. nädalal GALAXI 2 ja GALAXI 3 koonduringutes

	Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg → 90 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^b	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal			
Kogu populatsioon	34% (n=291)	42% (n=286)	47% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	51% (n=116)	55% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	26% (n=156)	37% (n=153)	41% (n=147)
Endoskoopiline ravivastus^g 48. nädalal			
Kogu populatsioon	37% (n=291)	48% (n=286)	53% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	59% (n=116)	59% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	31% (n=156)	43% (n=153)	47% (n=147)
Endoskoopiline remissioon^h 48. nädalal			
Kogu populatsioon	16% (n=291)	25% (n=286)	21% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	19% (n=121)	34% (n=116)	27% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	13% (n=156)	21% (n=153)	14% (n=147)
Kliiniline remissioonⁱ 48. nädalal			
Kogu populatsioon	63% (n=291)	65% (n=286)	70% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	75% (n=121)	73% (n=116)	77% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	53% (n=156)	61% (n=153)	64% (n=147)

-
- ^a Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^c Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^d Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.
- ^e Lisaks olid veel 14 patsienti ustekinumabi rühmast, 21 patsienti 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel saanud rühmast ja 17 patsienti 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel saanud rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.
- ^f Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.
- ^g Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .
- ^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .
- ⁱ Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .

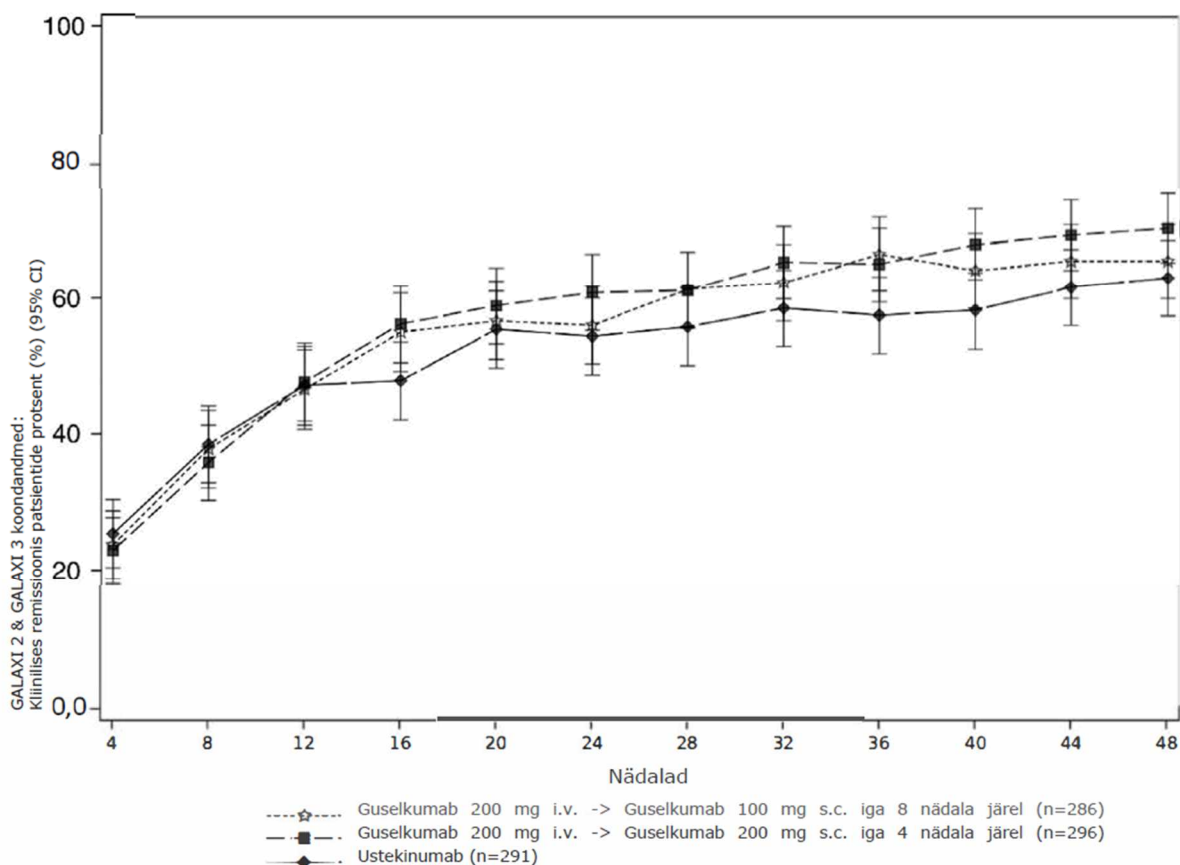
Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 tõendati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust olenemata vanusest, soost, rassist ja kehakaalust.

III faasi GALAXI koonduringute alarühma analüüsis said suure põletikukoormusega patsiendid sissejuhatava ravi järel täiendavat kasu, kui neile manustati subkutaanselt 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel, võrreldes säilitusraviskeemiga, milles manustati subkutaanselt 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel. Kahe guselkumabi annuserühma vahel täheldati kliiniliselt olulist erinevust patsientidel, kellel pärast sissejuhatava ravi läbimist oli CRP > 5 mg/l, järgmiste tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 54,1% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 71,0%); endoskoopiline ravivastus 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 36,5% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 50,5%); ja PRO-2 remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 51,8% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 61,7%).

Kliiniline remissioon ajateljel

CDAI skoorid dokumenteeriti igal patsiendi visiidil. Joonisel 3 on näidatud kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani.

Joonis 3. Kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani GALAXI 2 ja GALAXI 3 koonduringutes



Tervisega seotud elukvaliteet

Võrreldes platseeboga täheldati 12. nädalal guselkumabi ravirühmades suuremat paranemist algtasemest põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis hinnatuna IBDQ koguskoori järgi. Mõlemas uuringus püsis paranemine 48. nädalani.

GRAVITI

III faasi uuringus GRAVITI määratleti mõõdukat kuni rasket aktiivset Crohni tõbe kui CDAI skoori vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ja CD (SES-CD) skoori ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel) ning keskmist ööpäevast SF skoori ≥ 4 või keskmist ööpäevast AP skoori ≥ 2 .

Uuringus GRAVITI randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot. Kõik platseeborühma patsiendid, kes vastasid päästeravi kriteeriumitele, said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabiga subkutaanselt 16., 20. ja 24. nädalal, millele järgnes 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel.

Kokku hinnati 347 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 36 aastat (vahemik 18...83 aastat), 58,5% olid mehed ning 66% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 21,9% asiaatide ja 2,6% mustanahalistena.

Uuringus GRAVITI oli 46,4%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi, 46,4% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 7,2% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Ravieelselt sai 29,7% patsientidest suukaudseid kortikosteroide ning 28,5% patsientidest sai tavapäraseid immunomodulaatoreid.

Tabelis 11 on esitatud peamiste kaastulemus- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate tulemused võrreldes platseeboga 12. nädalal.

Tabel 11. Peamiste kaas- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 12. nädalal uuringus GRAVITI

	Platseebo	400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena ^a
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad		
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	56% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	25% (n=56)	50% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	60% (n=108)
Endoskoopiline ravivastus^f 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	41% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	27% (n=56)	49% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	33% (n=108)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Kliiniline ravivastus^g 12. nädalal		
Kogu populatsioon	33% (n=117)	73% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	38% (n=56)	68% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	28% (n=53)	78% (n=108)
PRO-2 remissioon^h 12. nädalal		
Kogu populatsioon	17% (n=117)	49% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	18% (n=56)	44% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	52% (n=108)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanselt 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal

^b Kliiniline remissioon: CDAI skoor < 150

^c p < 0,001

^d Lisaks olid veel 8 patsienti platseeborühmast ja 17 patsienti 400 mg subkutaanse guselkumabi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.

^f Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq$ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega.

^g Kliiniline ravivastus: CDAI skoori $\geq$ 100-punktiline vähenemine võrreldes ravieelsega või CDAI skoor < 150.

^h PRO-2 remissioon: AP keskmine ööpäevane skoor $\leq$ 1 ning SF keskmine ööpäevane skoor $\leq$ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

24. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni oluliselt suurem osakaal neist patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 60,9% ja 58,3% vs. 21,4%, mõlemad p-väärtused < 0,001). 48. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni 60% ja 66,1% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

48. nädalaks saavutas endoskoopilise ravivastuse 44,3% ja 51,3% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

Tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus GRAVITI täheldati IBD-ga seotud elukvaliteedi kliiniliselt olulist paranemist hinnatuna IBDQ koguskoori alusel 12. nädalal ja 24. nädalal võrreldes platseeboga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada guselkumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse 100 mg subkutaanset süstimist tervetele isikutele saabus guselkumabi keskmine ($\pm$ SD) maksimaalne kontsentratsioon seerumis ($C_{\max}$) $8,09 \pm 3,68$ mikrogrammi/ml ligikaudu 5,5 päeva pärast annustamist. Guselkumabi absoluutne biosaadavus pärast 100 mg ühekordset subkutaanset süstet oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 49%.

Naastulise psoriaasiga patsientidel saavutas guselkumab tasakaalukontsentratsiooni seerumis 20. nädalaks pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel. Kahes III faasi uuringus naastulise psoriaasiga patsientidel olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt ($\pm$ SD) $1,15 \pm 0,73$ mikrogrammi/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrogrammi/ml. Guselkumabi farmakokineetika psoriaatilise artriidiga patsientidel oli sarnane psoriaasiga patsientidel täheldatuga. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist nädalatel 0, 4 ja seejärel iga 8 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis samuti keskmiselt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis keskmiselt ligikaudu 3,8 mikrogrammi/ml.

Guselkumabi farmakokineetika oli haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnane. Pärast 200 mg guselkumabi manustamist soovitatava intravenoosse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel 68,27 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 70,5 mikrogrammi/ml.

Pärast 400 mg guselkumabi manustamist soovitatava subkutaanse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel hinnanguliselt 28,8 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 27,7 mikrogrammi/ml. Kogu süsteemne ekspositsioon (AUC) pärast soovitatavat sissejuhatava ravi annustamisskeemi oli subkutaanse ja intravenoosse sissejuhatava ravi järel sarnane.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel haavandilise koliidiga patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,4 mikrogrammi/ml ja 10,7 mikrogrammi/ml.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel Crohni tõvega patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml ja 10,1 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala terminaalse faasi kestel (V_z) pärast ravimi ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele jäi kõigi uuringute lõikes vahemikku ligikaudu 7 kuni 10 l.

Biotransformatsioon

Guselkumabi täpset metaboolset rada ei ole kirjeldatud. Kuna guselkumab on inimese IgG mAb, degradeeritakse see eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolseid radu pidi samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Keskmine süsteemne kliirens (CL) pärast ühekordset intravenooset manustamist tervetele isikutele jäi vahemikku 0,288 kuni 0,479 l ööpäevas kõigi uuringute lõikes. Guselkumabi keskmine poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) oli kõigi uuringute lõikes ligikaudu 17 ööpäeva tervetel isikutel ja ligikaudu 15 kuni 18 ööpäeva naastulise psoriaasiga patsientidel ning ligikaudu 17 ööpäeva haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et samaaegne MSPVAd, AZA, 6-MP, suukaudsete korikosteroidide ja csDMARDide nagu MTX kasutamine ei mõjutanud guselkumabi kliirensit.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Guselkumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes ligikaudu annusega proportsionaalselt pärast ühekordsete annuste 10 mg kuni 300 mg subkutaanset süstimist tervetele vabatahtlikele või naastulise psoriaasiga patsientidele. Guselkumabi kontsentratsioonid seerumis olid ligikaudu annusega proportsionaalsed pärast ravimi intravenooset manustamist haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidele.

Lapsed

Guselkumabi farmakokineetika haavandilise koliidi ja Crohni tõvega lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Kokku sai guselkumabi ja kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi 1384 naastulise psoriaasiga patsienti III faasi kliinilistest uuringutest, neist 70 patsienti olid 65-aastased või vanemad, sh 4 patsienti, kes olid 75-aastased või vanemad. 746-st psoriaatilise artriidiga patsiendist, kes olid guselkumabiga kokku puutunud III faasi kliinilistes uuringutes, kokku 38 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja ükski patsient ei olnud 75-aastane ega vanem. 859-st haavandilise koliidiga patsiendist, kes said guselkumabi II/III faasi kliinilistes uuringutes ning lülitati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, kokku 52 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja 9 patsienti olid 75-aastased või vanemad. III faasi kliinilistes uuringutes guselkumabi saanud 1009-st Crohni tõvega patsiendist, kes kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, olid 39 patsienti 65-aastased või vanemad ning 5 patsienti 75-aastased või vanemad.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel näitasid ilmsete muutuste puudumist CL/F hinnangus ≥ 65 -aastastel patsientidel võrreldes < 65 -aastaste patsientidega, mis viitab sellele, et eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Spetsiifilisi uuringuid neeru- või maksakahjustuse mõju hindamiseks guselkumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Muutumatult guselkumabi (IgG mAb) renaalne eliminatsioon on eeldatavasti vähene ega oma suurt tähtsust; samamoodi ei oma maksakahjustus eeldatavasti mõju guselkumabi kliirensile, sest IgG mAb-d elimineeritakse peamiselt intratsellulaarse katabolismi käigus. Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei olnud kreatiniini kliirensil ega maksafunktsioonil olulist mõju guselkumabi kliirensile.

Kehakaal

Guselkumabi kliirens ja jaotusruumala suurenevad koos kehakaalu suurenemisega, kuid kliinilistes uuringutes täheldatud andmed näitavad, et kehakaalu alusel annuse kohandamine ei ole õigustatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsoonitoksisuse ja pre-/postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes makaakidega oli guselkumab hästi talutav intravenoosse ja subkutaanse manustamise kasutamisel. Iganädalane subkutaanne manustamine makaakidele annuses 50 mg/kg andis tulemuseks ekspositsiooni (AUC) väärtuse, mis oli vähemalt 23-kordne võrreldes maksimaalsete kliiniliste ekspositsioonidega pärast intravenoosselt manustatud 200 mg annust. Lisaks sellele ei märgatud korduvtoksilisuse uuringute ning kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogiliste sihtuuringute jooksul makaakidel mingeid immunotoksilisi ega kardiovaskulaarset ohutust mõjutavaid farmakoloogilisi toimeid.

Histopatoloogilistel hindamistel ei esinenud preneoplastilisi muutusi loomadel, kes olid saanud ravi kuni 24 nädala jooksul, ega ka pärast 12-nädalast taastumisperioodi, mille käigus oli toimeaine seerumis tuvastatav.

Guselkumabi mutageensust ega kartsinogeensust ei ole uuritud.

Guselkumabi ei leitud makaakide rinnapiimas mõõdetuna 28. sünnijärgsel päeval.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel või pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tremfya 200 mg süstelahus süstlis

2 ml lahust klaasist süstlis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja küljes nõel. Nõelal on nõelakate ja automaatne nõelapiiraja.

Tremfya on saadaval pakendites, milles on üks süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 süstlit (2 pakendit, kummaski 1).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Tremfya 200 mg süstelahus pen-süstlis

2 ml lahust klaasist süstlis, millel on bromobutüülkummist punnkork ja mis on pen-süstli koosseisus.

Pen-süstlil on automaatne nõelapiiraja.

Tremfya on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 pen-süstlit (2 pakendit, kummaski 1).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kui olete süstli või pen-süstli külmpakist välja võtnud, jätke süstel või pen-süstel karpi ja laske sellel soojeneda toatemperatuurini, oodates 30 minutit enne Tremfya süstimist. Süstlit või pen-süstlit ei tohi loksutada.

Enne kasutamist on soovitatav süstlit või pen-süstlit visuaalselt kontrollida. Lahus peab olema selge, värvitu kuni helekollane ja selles võib olla veidi väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Tremfya't ei tohi kasutada, kui lahus on hägune või selle värvus on muutunud või kui selles on suuri nähtavaid osakesi.

Igasse pakendisse on lisatud infoleht „Kasutusjuhend“, milles on täpselt kirjeldatud süstli või pen-süstli ettevalmistamist ja süstimist.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Tremfya 200 mg süstelahus süstlis

EU/1/17/1234/006 1 süstel

EU/1/17/1234/007 2 süstlit

Tremfya 200 mg süstelahus pen-süstlis

EU/1/17/1234/008 1 pen-süstel

EU/1/17/1234/009 2 pen-süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. november 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 200 mg guselkumabi (*guselkumabum*) 20 ml lahuses (10 mg/ml). Pärast lahjendamist sisaldab iga ml saadud lahust 0,8 mg guselkumabi.

Guselkumab on hiina hamstri munasarja (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil toodetud täielikult humaniseeritud immunoglobuliin G1 lambda (IgG1λ) monoklonaalne antikeha (mAb).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Ravim sisaldab 10 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes viaalis, mis vastab 0,5 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Lahus on selge ja värvitu kuni helekollane, pH sihtväärtusega 5,8 ja ligikaudse osmolaarsusega 302,7 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Haavandiline koliit

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

Crohni tõbi

Tremfya on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kellel on olnud ebapiisav ravivastus või kelle ravivastus on kadunud või kes ei talunud kas tavapärast ravi või bioloogilist ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

See ravimpreparaat on ette nähtud kasutamiseks arsti juhtimise ja järelevalve all, kes on kogenud nende seisundite diagnoosimises ja ravis, mille puhul see on näidustatud.

Guselkumab 200 mg infusioonilahuse kontsentraati tohib kasutada ainult sissejuhatava annuse manustamiseks.

Annustamine

Haavandiline koliit

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). Vt Tremfya 100 mg süstelahuse ja 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Crohni tõbi

Soovitav on üks järgmisest kahest sissejuhatavast annustamisskeemist:

- 200 mg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. või
- 400 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena (manustatuna kahe järjestikuse süstena, kumbki süste 200 mg) 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Vt Tremfya 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Pärast sissejuhatava raviskeemi lõpetamist on alates 16. nädalast soovitatav säilitusannus 100 mg, mis manustatakse subkutaanse süstena iga 8 nädala järel. Teise võimalusena võib patsientide puhul, kes ei ole kliinilise hinnangu alusel saanud sissejuhatavast ravist piisavat kasu, kaaluda alates 12. nädalast ja edaspidi iga 4 nädala järel säilitusannuse 200 mg manustamist subkutaanse süstena (vt lõik 5.1). Vt Tremfya 100 mg süstelahuse ja 200 mg süstelahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ravi ajal guselkumabiga võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide manustamist. Patsientidel, kellel guselkumabi kasutamisel ilmneb ravivastus, võidakse kortikosteroidide kasutamist vastavalt ravistandardile vähendada või ära jätta.

Patsientide puhul, kellel pärast 24-nädalast ravi ei ole mingeid tõendeid ravist saadud kasu kohta, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Vahelejäänud annus

Kui annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Seejärel tuleb jätkata annustamist tavapärasel raviskeemis ette nähtud ajal.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

≥ 65-aastaste patsientide kohta on andmed piiratud ja ≥ 75-aastaste patsientide kohta on andmed väga piiratud (vt lõik 5.2).

Neeru- või maksakahjustus

Tremfya't ei ole nendes patsiendirühmades uuritud. Üldiselt ei ole nende seisundite puhul oodata erilist mõju monoklonaalsete antikehade farmakokineetikale ning annuse kohandamist ei peeta vajalikuks. Lisateavet guselkumabi eliminatsiooni kohta vt lõik 5.2.

Lapsed

Tremfya ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel haavandilise koliidi ning Crohni tõvega lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentraat on ainult intravenoosseks manustamiseks. Seda peab manustama vähemalt ühetunnise ajavahemiku jooksul. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Juhised ravimpreparaadi lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Tõsine ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt olulised aktiivsed infektsioonid (nt aktiivne tuberkuloos, vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Guselkumab võib suurendada infektsiooniriski. Ravi ei tohi alustada, kui patsiendil on mis tahes kliiniliselt oluline aktiivne infektsioon, seni kuni infektsioon on taandunud või adekvaatselt ravitud.

Guselkumabiga ravi saavaid patsiente tuleb teavitada, et nad peavad pöörduma abi saamiseks arsti poole, kui neil tekivad kliiniliselt olulise kroonilise või ägeda infektsiooni nähud või sümptomid. Kui patsiendil areneb kliiniliselt oluline või tõsine infektsioon või ta ei allu standardsele ravile, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ravi katkestada, kuni infektsioon on taandunud.

Ravieelne tuberkuloosiuuring

Enne ravi alustamist peab patsiente uurima tuberkuloosi (Tb) infektsiooni suhtes. Patsiente, kes saavad ravi guselkumabiga, tuleb jälgida aktiivse Tb nähtude ja sümptomite suhtes nii ravi ajal kui ka pärast ravi. Patsientidel, kellel on eelnevas anamneesis latentne või aktiivne Tb ning ei ole võimalik kinnitada adekvaatse ravikuuri läbimist, tuleb enne ravi alustamist kaaluda Tb-vastast ravi.

Ülitundlikkus

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, sh anafülaksiast (vt lõik 4.8). Mõned tõsised ülitundlikkusreaktsioonid tekkisid mitu päeva pärast guselkumabiga ravi saamist, sh urtikaaria ja düspnoe juhud. Tõsise ülitundlikkusreaktsiooni esinemisel tuleb otsekohe katkestada guselkumabi manustamine ja rakendada sobivat ravi.

Maksa transaminaaside aktiivsuse suurenemised

Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes täheldati guselkumabiga iga 4 nädala järel ravitud patsientidel maksaensüümide aktiivsuse suurenemist sagedamini kui guselkumabiga iga 8 nädala järel ravitud või platseebot saanud patsientidel (vt lõik 4.8).

Kui psoriaatilise artriidi korral määratakse ravi guselkumabiga iga 4 nädala järel, on soovitatav maksaensüüme kontrollida enne ravi alustamist ja edaspidi vastavalt patsiendi tavapärasele ravile. Kui täheldataksealaniini aminotransferaasi (ALAT) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemist ja kahtlustatakse ravimist tingitud maksakahjustust, tuleb ravi ajutiselt katkestada kuni selle diagnoosi välistamiseni.

Immuniseerimised

Enne ravi alustamist peab kaaluma kõigi vajalike immuniseerimiste teostamist vastavalt kehtivatele immuniseerimisjuhiste. Patsientidele, keda ravitakse guselkumabiga, ei tohi samaaegselt manustada elusvaktsiine. Puuduvad andmed immuunvastuse kohta elus- või inaktiveeritud vaktsiinidele.

Enne elusviirus- või elusbaktervaktsiiniga immuniseerimist tuleb ravi katkestada vähemalt 12 nädalaks pärast viimase annuse manustamist ning ravi võib jätkata vähemalt 2 nädala möödumisel vaktsineerimisest. Ravi määravad arstid peavad tutvuma konkreetse vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõttega, et saada lisateavet ja juhiseid immunosupressantide samaaegse kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Polüsorbaat 80 sisaldus

Ravim sisaldab 10 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes viaalis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed CYP450 substraatidega

Ühes I faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel ei olnud muutused pärast guselkumabi ühekordset annustamist midasolaami, S-varfariini, omeprasooli, dekstrometorfaani ja kofeiini süsteemsetes ekspositsioonides (C_{max} ja AUC_{inf}) kliiniliselt olulised, mis viitab sellele, et koostoimed guselkumabi ja erinevate CYP ensüümide substraatide (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ja CYP1A2) vahel on ebatõenäolised. Puudub vajadus annuse kohandamiseks guselkumabi manustamisel koos CYP450 substraatidega.

Samaaegne immunosupressiivne ravi või valgusravi

Psoriaasi uuringutes ei ole uuritud guselkumabi ohutust ja efektiivsust kasutamisel kombinatsioonis immunosupressantidega, sh bioloogiliste ravimite või valgusraviga. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne metotreksaat (MTX) ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

Haavandilise koliidi ja Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud immunomodulaatorite (nt asatiopriin [AZA], 6-merkaptopuriin [6-MP]) ega kortikosteroidide samaaegne kasutamine ilmselt guselkumabi ohutust ega efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit ravi ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast ravi.

Rasedus

Guselkumabi kasutamise kohta raseduse ajal on andmeid piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on parem vältida Tremfya kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

On teadmata, kas guselkumab eritub inimese rinnapiima. Teadaolevalt erituvad inimese IgG-d rinnapiima esimese paari sünnitusjärgse päeva jooksul ning seejärel väheneb nende hulk kiiresti väikeste kontsentratsioonideni; seega ei saa sel perioodil välistada riski rinnapiimaga toidetavale lapsele. Tuleb otsustada, kas katkestada imetamine või loobuda ravist Tremfya'ga, võttes arvesse imetamisest saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele. Teave guselkumabi eritumise kohta loomade (makaagid) piima: vt lõik 5.3.

Fertiilsus

Guselkumabi mõju inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tremfya ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini teatati kõrvaltoimena hingamisteede infektsioonidest (ligikaudu 8%-l patsientidest haavandilise koliidi uuringutes, 11%-l patsientidest Crohni tõve uuringutes ja 15%-l patsientidest psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes).

Tremfya'ga ravitud patsientide üldised ohutusprofiilid on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis esinesid psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve kliinilistes uuringutes, samuti turuletulekujärgse kogemuse jooksul teatatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel, kasutades järgmist kokkuleppelist jaotust: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Hingamisteede infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Herpes simplex</i> infektsioonid
	Aeg-ajalt	<i>Tinea</i> infektsioonid (jalaseen)
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus
	Harv	Anafülaksia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve
	Aeg-ajalt	Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Liigesevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Süstekoha reaktsioonid
Uuringud	Sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Neutrofiilide arvu vähenemine

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Transaminaaside aktiivsuse suurenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena suurenenud transaminaaside aktiivsusest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, hüpertransaminaseemia) guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (8,6% iga 4 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas ja 8,3% iga 8 nädala järel 100 mg subkutaanset guselkumabi saanud rühmas) kui platseeborühmas (4,6%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena transaminaaside suurenenud aktiivsusest (vt eespool) 12,9% patsientidest iga 4 nädala järel ravi saanud rühmas ja 11,7% patsientidest iga 8 nädala järel ravi saanud rühmas.

Laboratoorsete hinnangute põhjal jäi enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemistest (ALAT ja ASAT) $\leq 3 \times$ normi ülempiiri (ULN, *upper limit of normal*) piiridesse. Transaminaaside aktiivsuse suurenemised vahemikus > 3 kuni $\leq 5 \times$ ULN ja $> 5 \times$ ULN olid väikse esinemissagedusega, esinedes palju tihedamini guselkumabi iga 4 nädala järel saanud rühmas kui guselkumabi iga 8 nädala järel saanud rühmas (tabel 2). Sarnast esinemissageduste mustrit raskuse ja ravirühmade järgi täheldati 2-aastase III faasi psoriaatilise artriidi kliinilise uuringu lõpuni.

Tabel 2. Transaminaaside aktiivsuse suurenemisega patsientide esinemissagedus algtaseme järgselt kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus

	24. nädalani ^a			1. aastani ^b	
	Platseebo N=370 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel n=373 ^c	100 mg guselkumabi iga 4 nädala järel n=371 ^c
ALAT					
> 1 kuni ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 kuni ≤ 5 x ULN	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
> 5 x ULN	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
ASAT					
> 1 kuni ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 kuni ≤ 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 platseebokontrolliga periood.

^b siia ei kuulu patsiendid, kes olid randomiseeritud saama algselt platseebot ja viidi üle guselkumabile.

^c patsientide arv, kellel oli ajavahemiku jooksul vähemalt ühel korral tehtud uuringu alustamisele järgnev spetsiifiliste laboriuuringute hindamine.

Psoriaasi kliinilistes uuringutes oli transaminaaside (ALAT ja ASAT) aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ühe aasta jooksul patsientidel, kes said guselkumabi annuse iga 8 nädala järel, sarnane sellega, mida täheldati iga 8 nädala järel guselkumabi annuse saanud patsientidel psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes. 5 aasta jooksul transaminaaside aktiivsuse suurenemise esinemissagedus ei suurenenud pärast üheaastast ravi guselkumabiga. Enamik transaminaaside aktiivsuse suurenemisi olid ≤ 3 x ULN.

Enamikul juhtudel oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati platseebokontrolliga sissejuhatava perioodi (nädalad 0...12) jooksul kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) sagedamini guselkumabiga ravi saanute rühmas (1,7%-l patsientidest) kui platseeborühmas (0,6%-l patsientidest). Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel kõrvaltoimena transaminaaside aktiivsuse suurenemisest (sh ALAT-i aktiivsuse suurenemine, ASAT-i aktiivsuse suurenemine, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine, maksafunktsiooni kõrvalekalle ja maksafunktsiooni analüüsitulemuste suurenemine) 3,4%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 4,1%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 2,4%-ga platseeborühmas.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsis oli tehtud laboratoorsete hindamiste alusel ALAT-i või ASAT-i aktiivsuse suurenemise esinemissagedus väiksem võrreldes sellega, mida täheldati psoriaatilise artriidi III faasi kliinilistes uuringutes. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati guselkumabiga ravi saanud patsientidel platseebokontrolliga perioodil (12. nädal) ALAT-i (< 1%-l patsientidest) ja ASAT-i (< 1%-l patsientidest) aktiivsuse suurenemisest ≥ 3 x ULN. Crohni tõve II faasi ja III faasi kliiniliste uuringute koondanalüüsi põhjal teatati ligikaudu üheaastase jälgimisperioodi kestel ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemisest ≥ 3 x ULN 2,7%-l patsientidest 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel

subkutaanselt manustanud ravirühmas ja 2,6%-l patsientidest 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanselt manustanud ravirühmas, võrreldes 1,9%-ga platseeborühmas. Enamikul juhtudest oli transaminaaside aktiivsuse suurenemine mööduv ega viinud ravi katkestamiseni.

Neutrofiilide arvu vähenemine

Kahes III faasi psoriaatilise artriidi kliinilises uuringus teatati platseebokontrolliga perioodi jooksul kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest guselkumabiga ravitud patsientide rühmas sagedamini (0,9%) kui platseeborühmas (0%). Esimese aasta jooksul teatati kõrvaltoimena neutrofiilide arvu vähenemisest 0,9% guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Enamikel juhtudel oli neutrofiilide arvu vähenemine veres kerge ja mööduv, sellega ei kaasnenud infektsiooni ja see ei põhjustanud ravi katkestamist.

Gastroenteriit

Kahes III faasi psoriaasi kliinilises uuringus esines platseebokontrolliga perioodi jooksul gastroenteriiti sagedamini guselkumabi ravirühmas (1,1%) võrreldes platseeboga (0,7%). 264. nädalaks teatati gastroenteriidist 5,8% kõigist guselkumabiga ravi saanud patsientidest. Gastroenteriit oli kõrvaltoimena vähetõsine ega põhjustanud guselkumabiga ravi katkestamist kuni 264. nädalani. Gastroenteriidi esinemise määrad, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul olid sarnased neile, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Süstekoha reaktsioonid

Kahes psoriaasi III faasi kliinilises uuringus seostati 48 nädala jooksul 0,7% guselkumabi süstetest ja 0,3% platseebo süstetest süstekoha reaktsioonidega. 264. nädalaks seostati 0,4% guselkumabi süstetest süstekoha reaktsioonidega. Süstekoha reaktsioonid olid raskusastmelt üldiselt kerged kuni mõõdukad; ükski neist ei olnud tõsine ja üks viis guselkumabiga ravi katkestamiseni.

Kahes psoriaatilise artriidi III faasi kliinilises uuringus oli patsientide arv, kellel oli 24. nädalaks teatatud ühest või enamast süstekoha reaktsioonist, väike ja vaid veidi suurem guselkumabi rühmades kui platseeborühmas; 5 (1,3%) patsienti iga 8 nädala järel guselkumabi saanud rühmas, 4 (1,1%) patsienti iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmas ja 1 (0,3%) patsient platseeborühmas. Psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes lõpetas üks patsient ravi guselkumabiga süstekoha reaktsiooni tõttu platseebokontrolliga perioodi jooksul. Esimese aasta jooksul olid ühest või enamast süstekoha reaktsioonist teatanud patsientide osakaalud iga 8 nädala järel ja iga 4 nädala järel guselkumabi saanud rühmades vastavalt 1,6% ja 2,4%. Kokkuvõtteks oli süstekoha reaktsioonidega seotud infektsioonide, mida täheldati psoriaatilise artriidi kliinilistes uuringutes platseebokontrolliga perioodi jooksul, esinemise määr sarnane sellega, mida täheldati psoriaasi kliinilistes uuringutes.

Haavandilise koliidi säilitusravi III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 44. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7,9% (2,5% süstetest) subkutaanset guselkumabi 200 mg iga 4 nädala järel manustanute rühmas (200 mg guselkumabi manustati kahe 100 mg süstena haavandilise koliidi III faasi säilitusravi kliinilises uuringus), aga subkutaanse guselkumabi 100 mg iga 8 nädala järel manustanute rühmas süstekoha reaktsioonidest ei teatatud. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged ja ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve II faasi ja III faasi kliinilistes uuringutes oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 4,1% (0,8% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 1,4% (0,6% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstet iga 8 nädala järel. Süstekoha reaktsioonid olid üldiselt kerged, ükski ei olnud tõsine.

Crohni tõve III faasi kliinilises uuringus oli ühest või enamast guselkumabi süstekoha reaktsioonist 48. nädalaks teatanud patsientide osakaal 7% (1,3% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina, millele järgnesid 200 mg subkutaansed süstet iga 4 nädala järel, ja 4,3% (0,7% süstetest) ravirühmas, kus patsientidele manustati 400 mg subkutaanse

sissejuhatava ravina, millele järgnesid 100 mg subkutaansed süstid iga 8 nädala järel. Enamik süstekoha reaktsioonidest olid kerged; ükski ei olnud tõsine.

Immunogeensus

Guselkumabi immunogeensusust hinnati tundliku ja ravimtolerantse immuunuuriga.

Psoriaasiga ja psoriaatilise artriidiga patsientide II ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 52-nädalase ravi jooksul 5%-l (n = 145) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 8%-l (n = 12) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,4%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Psoriaasiga patsientide III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 264-nädalase ravi jooksul ligikaudu 15%-l guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 5%-l esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,76%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Intravenooset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide II faasi ja III faasi uuringute koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 56-nädalase ravi jooksul ligikaudu 12%-l (n = 58) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 16%-l (n = 9) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 2%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi saanud haavandilise koliidiga patsientide III faasi analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 24-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l (n = 24) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, 13%-l (n = 3) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Crohni tõvega patsientide, kes said intravenooset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, II faasi ja III faasi koondanalüüsides tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 5%-l (n = 30) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest, kellel tekkisid ravimivastased antikehad, ligikaudu 7%-l (n = 2) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 0,3%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Crohni tõvega patsientide, kes said subkutaanset sissejuhatavat ravi ja seejärel subkutaanset säilitusravi annustamisskeemi, III faasi uuringu analüüsis tekkisid ravimivastased antikehad kuni 48-nädalase ravi jooksul ligikaudu 9%-l (n = 24) guselkumabiga ravitud patsientidest. Neist patsientidest 13%-l (n = 3) esinesid antikehad, mida sai liigitada neutraliseerivateks; see võrdub 1%-ga kõigist guselkumabiga ravitud patsientidest. Ravimivastaste antikehade olemasolu ei olnud seotud ravimi väiksema efektiivsusega ega süstekoha reaktsioonide tekkega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt V lisa) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ühe annustamisviisi käigus manustatud guselkumabi intravenoosseid kuni 1200 mg annuseid ja subkutaanseid kuni 400 mg annuseid, ilma et oleks esinenud annust piiravat toksilisust. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete mis tahes nähtude ja sümptomite suhtes ning kohe manustada sobivat sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC16.

Toimemehhanism

Guselkumab on inimese IgG1 λ monoklonaalne antikeha (mAb), mis seondub antigeeni seondumiskohtade kaudu selektiivselt interleukiin 23 (IL-23) valguga kõrge spetsiifilisuse ja afiinsusega. IL-23 on tsütokiin, mis osaleb põletiku- ja immuunvastustes. Blokeerides IL-23 seondumise vastavate retseptoritega, inhibeerib guselkumab IL-23-vahendatud rakusignaale ja proinflammatoorsete tsütokiinide vabanemist.

Naastulise psoriaasiga patsientide nahas on IL-23 tase tõusnud. Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientide käärsoole koes on IL-23 tase tõusnud. *In vitro* mudelites on näidatud, et guselkumab inhibeerib IL-23 bioaktiivsust, blokeerides selle kontakti raku pinnal asuva IL-23 retseptoriga, peatades IL-23 poolt vahendatud signaliseerimist, aktiveerimist ja tsütokiini kaskaade. Guselkumab avaldab kliinilist toimet naastulisele psoriaasile, psoriaatilisele artriidile, haavandilisele koliidile ja Crohni tõvele tänu IL-23 tsütokiini radade blokeerimisele.

On tõestatud, et Fc-gamma retseptor 1 (CD64) ekspresseerivad müeloidrakud on psoriaasi, haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral IL-23 peamine allikas põletikulises koes. *In vitro* on näidatud, et guselkumab blokeerib IL-23 ja seondub CD64-ga. Need tulemused näitavad, et guselkumab suudab põletiku korral neutraliseerida IL-23 rakutasandil.

Farmakodünaamilised toimed

Ühes I faasi uuringus andis guselkumabiga ravi tulemuseks IL-23/Th17 raja geenide ekspressiooni ja psoriaasiga seotud geeni ekspressiooni profiilide vähenemise, nagu on tõestatud naastulise psoriaasiga patsientidelt 12. nädalal saadud kahjustatud naha biopsiate mRNA analüüsil võrreldes ravieelsega. Sellessamas I faasi uuringus paranesid 12. nädalaks guselkumabiga ravi tulemusel psoriaasi histoloogilised mõõdikud, mis hõlmasid epidermise paksuse vähenemist ja T-rakkude esinemistihedust. Lisaks täheldati naastulise psoriaasi II ja III faasi uuringutes guselkumabiga ravitud patsientidel seerumis IL-17A, IL-17F ja IL-22 tasemete langust võrreldes platseeboga. Need tulemused on kooskõlas kliinilise kasuga, mida täheldati naastulise psoriaasi ravimisel guselkumabiga.

Psoriaatilise artriidiga patsientidel olid III faasi uuringutes akuutse faasi C-reaktiivse valgu tasemed seerumis, seerumi amüloid A ja IL-6 ning Th17 efektor-tsütokiinide IL-17A, IL-17F ja IL-22 algtasemed suurenenud. Guselkumab vähendas nende valkude taset 4 nädala jooksul alates ravi algusest. Võrreldes algtaseme ja ka platseeboga vähendas guselkumab nende valkude taset 24. nädalaks veelgi.

Haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel vähendas ravi guselkumabiga põletikumarkerite, sh C-reaktiivse valgu (*C-reactive protein*, CRP) ja rooja kalprotektiini sisaldust sissejuhatava ravi 12. nädalaks ning see vähenemine püsis üheaastase säilitusravi kestel. IL-17A, IL-22 ja IFN γ valkude sisaldused seerumis vähenesid juba 4. nädalaks ning vähenemine jätkus sissejuhatava ravi 12. nädalani. Guselkumab vähendas ka IL-17A, IL-22 ja IFN γ RNA taset käärsoole limaskestast biopsia proovides 12. nädalal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Haavandiline koliit

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi mitmekeskesuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (QUASAR intravenoosse sissejuhatava ravi uuring, QUASAR säilitusravi uuring ja ASTRO subkutaanse sissejuhatava ravi uuring) mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga täiskasvanud patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse

kadumine või kes ei talunud kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP), bioloogilist ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), Janus-kinaasi (JAK) inhibiitoreid ja/või sfingosin-1-fosfaadi retseptori modulaatoreid (S1PRM) ainult uuringus ASTRO. Lisaks hinnati guselkumabi efektiivsust ja ohutust ühes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga IIB faasi sissejuhatava ravi annuse leidmise uuringus (QUASAR sissejuhatava ravi annusevahemiku uuring), milles osalev haavandilise koliidiga patsientide rühm oli sarnane III faasi sissejuhatava ravi uuringus osalenutega.

Haiguse aktiivsust hinnati modifitseeritud Mayo skooriga (*modified Mayo score*, mMS): see kolmeosaline Mayo skoor (0...9) koosnes järgmiste alamskooride summast (iga alamskoor 0...3): roojamissagedus (*stool frequency*, SFS), rektaalne veritsus (*rectal bleeding*, RBS) ja keskselt hinnatud endoskoopia leiud (*endoscopy*, ES). Mõõdukat kuni rasket aktiivset haavandilist koliiti määratleti kui mMS vahemikus 5...9, RBS ≥ 1 ja ES 2 (määratletud kui oluline erüteem, puuduv vaskulaarne joonis, limaskestast haprus ja/või erosioonid) või ES 3 (määratletud kui spontaanne veritsus ja haavandumine).

Sissejuhatava ravi uuring: QUASAR IS

Sissejuhatava ravi uuringus QUASAR IS randomiseeriti patsiendid suhtega 3 : 2 saama kas 200 mg guselkumabi või platseebot intravenoosse infusioonina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal. Kokku hinnati 701 patsienti. Ravielne mMS-i mediaan oli 7, sh 35,5%-l patsientidest oli ravielne mMS vahemikus 5...6 ja 64,5%-l oli mMS vahemikus 7...9 ning 67,9%-l patsientidest oli ravielne ES 3. Vanuse mediaan oli 39 aastat (vahemikus 18...79 aastat); 43,1% olid naissoost ning 72,5% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 21,4% asiaatide ja 1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosaltsülaate, MTX, 6-MP, AZA ja/või suukaudseid kortikosteroide. Ravielselt said 72,5% patsientidest aminosaltsülaate, 20,8% patsientidest said immunomodulaatoreid (MTX, 6-MP või AZA) ja 43,1% patsientidest said kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi või JAK inhibiitorite kasutamine oli keelatud.

Kokku 49,1%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi ja/või ravi JAK inhibiitoriga. Neist patsientidest vastavalt 87,5%-l, 54,1%-l ja 18%-l oli varem ebaõnnestunud ravi TNF blokaatoriga, vedolizumabiga või JAK inhibiitoriga ning 47,4%-l oli ebaõnnestunud kaks või enam sellist ravi. Kokku 48,4% patsientidest ei olnud varem saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ning 2,6% olid varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS skoori järgi 12. nädalal. Teised tulemusnäitajad 12. nädalal olid sümptomaatiline remissioon, endoskoopiline paranemine, kliiniline ravivastus, limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis, väsimuse ravivastus ja remissioon IBDQ alusel (tabel 3).

Guselkumabi rühmas oli 12. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 3. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR IS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 200 mg intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Ravierinevus (95% CI)
Kliiniline remissioon^b			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	23% (n=421)	15% (10%; 20%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	12% (n=137)	32% (n=202)	20% (12%; 28%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 14%)
Sümptomaatiline remissioon^f			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	50% (n=421)	29% (23%; 36%) ^c

Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	26% (n=137)	60% (n=202)	34% (24%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	14% (n=136)	38% (n=208)	24% (16%; 33%)
Endoskoopiline paranemine^g			
Kogu populatsioon	11% (n=280)	27% (n=421)	16% (10%; 21%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	17% (n=137)	38% (n=202)	21% (12%; 30%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	5% (n=136)	15% (n=208)	10% (4%; 16%)
Kliiniline ravivastus^h			
Kogu populatsioon	28% (n=280)	62% (n=421)	34% (27%; 41%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	35% (n=137)	71% (n=202)	36% (26%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	20% (n=136)	51% (n=208)	32% (22%; 41%)
Limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalilⁱ			
Kogu populatsioon	8% (n=280)	24% (n=421)	16% (11%; 21%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	11% (n=137)	33% (n=202)	22% (13%; 30%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	4% (n=136)	13% (n=208)	9% (3%; 15%)
Väsimuse ravivastus^j			
Kogu populatsioon	21% (n=280)	41% (n=421)	20% (13%; 26%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	29% (n=137)	42% (n=202)	12% (2%; 23%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	13% (n=136)	38% (n=208)	25% (17%; 34%)
Remissioon IBDQ alusel^k			
Kogu populatsioon	30% (n=280)	51% (n=421)	22% (15%; 29%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^d	34% (n=137)	62% (n=202)	28% (18%; 38%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^e	24% (n=136)	39% (n=208)	15% (5%; 25%)

^a 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal.

^b Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta.

^c $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel (kohandatud vastavalt stratifikatsiooniteguritele: ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ja ravieelselt samaaegne kortikosteroidide kasutamine).

^d Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas ja 11 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.

^f Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.

^g Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta.

^h Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.

ⁱ Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude vastavalt Geboes'i klassifikatsioonistüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.

^j Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „PROMIS-Fatigue Short form 7a“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes ravieelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.

^k Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) skoor ≥ 170 .

Uuringusse QUASAR IS ja sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringusse QUASAR kaasati ka 48 patsienti, kelle ravieelne mMS oli 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 . Patsientidel, kelle ravieelne mMS

oli 4, oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga (mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise järgi 12. nädalal) kooskõlas mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi kogupopulatsiooniga.

Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist juba 2. nädalal ning see vähenemine jätkus 12. nädalani.

Säilitusravi uuring: QUASAR MS

Uuringus QUASAR MS hinnati 568 patsienti, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12. nädalaks pärast guselkumabi intravenooset manustamist kas uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR. Uuringus QUASAR MS randomiseeriti need patsiendid saama subkutaanse säilitusravi skeemi alusel kas 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel, 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel või platseebot 44 nädalat.

Esmase tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon, mida määratleti mMS-i alusel 44. nädalal. Teisesed tulemusnäitajad 44. nädalal hõlmasid muu hulgas (loetelu ei ole täielik) sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni, histoloogilist limaskestast paranemist endoskoopia materjalis, väsimuse ravivastust ja remissiooni IBDQ alusel (tabel 4).

Mõlemas guselkumabi rühmas oli 44. nädalal kliinilises remissioonis olevate patsientide osakaal oluliselt suurem kui platseeborühmas.

Tabel 4. 44. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus QUASAR MS

Tulemusnäitaja	Platseebo %	100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel subkutaanse süstena ^a %	200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel subkutaanse süstena ^b %	Ravirinevus (95% CI)	
				100 mg guselkumabi	200 mg guselkumabi
Kliiniline remissioon ^c					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	45% (n=188)	50% (n=190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	58% (n=96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Sümptomaatiline remissioon ^h					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	70% (n=188)	69% (n=190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	46% (n=108)	74% (n=105)	76% (n=96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	24% (n=75)	65% (n=77)	60% (n=88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon ⁱ					
Kogu populatsioon ^d	18% (n=190)	45% (n=188)	49% (n=190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e

Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	7% (n=75)	40% (n=77)	40% (n=88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoskoopiline paranemine^j					
Kogu populatsioon ^d	19% (n=190)	49% (n=188)	52% (n=190)	30% (21%; 38%) ^c	31% (22%; 40%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	26% (n=108)	53% (n=105)	59% (n=96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	45% (n=77)	42% (n=88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Limaskestast histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^k					
Kogu populatsioon ^d	17% (n=190)	44% (n=188)	48% (n=190)	26% (17%; 34%) ^c	30% (21%; 38%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	23% (n=108)	50% (n=105)	56% (n=96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	38% (n=77)	39% (n=88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Kliiniline ravivastus^l					
Kogu populatsioon ^d	43% (n=190)	78% (n=188)	75% (n=190)	34% (25%; 43%) ^c	31% (21%; 40%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	54% (n=108)	83% (n=105)	81% (n=96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	28% (n=75)	70% (n=77)	67% (n=88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalal patsientidel, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12. nädalaks pärast sissejuhatavat ravi					
Kogu populatsioon ^q	34% (n=59)	61% (n=66)	72% (n=69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	34% (n=41)	65% (n=43)	79% (n=48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	27% (n=15)	60% (n=20)	56% (n=18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Endoskoopiline normaliseerumineⁿ					
Kogu populatsioon ^d	15% (n=190)	35% (n=188)	34% (n=190)	18% (10%; 27%) ^c	17% (9%; 25%) ^c

Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	20% (n=108)	38% (n=105)	42% (n=96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	8% (n=75)	31% (n=77)	24% (n=88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Väsimuse ravivastus^o					
Kogu populatsioon ^d	29% (n=190)	51% (n=188)	43% (n=190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	36% (n=108)	51% (n=105)	53% (n=96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	47% (n=77)	32% (n=88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
Remissioon IBDQ alusel^p					
Kogu populatsioon ^d	37% (n=190)	64% (n=188)	64% (n=190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi ega JAK inhibiitorit ^f	49% (n=108)	68% (n=105)	74% (n=96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi ja/või JAK inhibiitori kasutamisel ^g	19% (n=75)	58% (n=77)	53% (n=88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 8 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.

^b 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena iga 4 nädala järel pärast sissejuhatavat raviskeemi.

^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast haavast.

^d Patsiendid, kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.

^e $p < 0,001$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele.

^f Lisaks olid veel 7 patsienti platseeborühmas, 6 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 6 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab) ja/või Janus-kinaasi (JAK) inhibiitori suhtes haavandilise koliidi ravis.

^h Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0.

ⁱ Ei vajanud üldse ravi kortikosteroididega vähemalt 8 nädalat enne 44. nädalat ning vastas ka kliinilise remissiooni kriteeriumitele 44. nädalal.

^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast haavast.

^k Kombinatsioon histoloogilisest paranemisest [neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude vastavalt Geboes'i klassifikatsioonisüsteemile] ja eespool määratletud endoskoopilisest paranemisest.

^l Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1.

^m $p < 0,01$, kohandatud ravierinevus (95% CI) Cochran-Manteli-Haenszeli meetodi alusel, kohandatud vastavalt randomiseerimise stratifikatsiooniteguritele.

ⁿ Endoskoopia alamskoor 0.

^o Väsimuse hindamiseks kasutati lühiküsimustikku „PROMIS-Fatigue Short form 7a“. Väsimuse ravivastust määratleti kui ≥ 7 -punktist vähenemist võrreldes sissejuhatava ravi eelsega, mida peetakse kliiniliselt oluliseks muutuseks.

^p Põletikulise soolehaiguse üldküsimustiku (Total Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) skoor ≥ 170 .

^q Isikud, kes saavutasid kliinilise remissiooni 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist kas sissejuhatava ravi uuringus QUASAR või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR.

^r Lisaks olid veel 3 patsienti platseeborühmas, 3 patsienti 100 mg guselkumabi rühmas ja 3 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi või JAK inhibiitorit ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringutes QUASAR IS ja QUASAR MS tõestati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust sõltumata vanusest, soost, rassist, kehakaalust ja varasemast ravist bioloogilise ravimi või JAK inhibiitoriga.

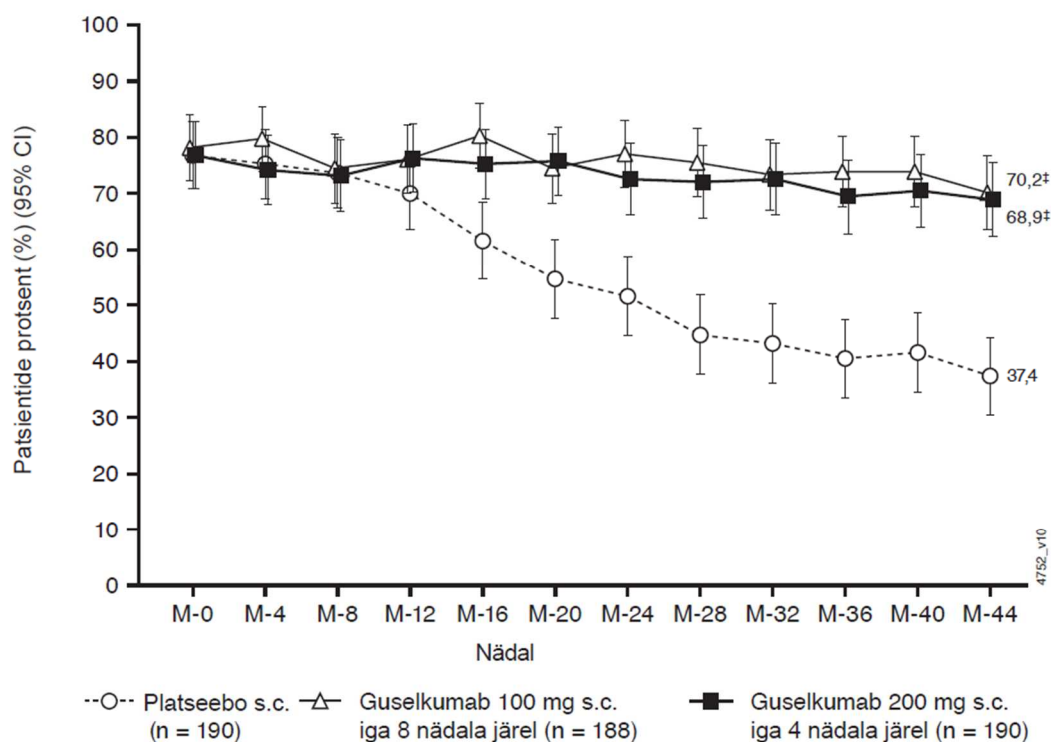
Uuringus QUASAR MS said suure põletikukoormusega patsiendid pärast sissejuhatava annustamisskeemi läbimist täiendavat kasu 200 mg guselkumabi subkutaansest manustamisest iga 4 nädala järel võrreldes 100 mg subkutaanse manustamisega iga 8 nädala järel. Nende patsientide seas, kelle CRP sisaldus pärast sissejuhatava annustamise läbimist oli > 3 mg/l, täheldati kliiniliselt olulist arvulist erinevust $> 15\%$ kahe guselkumabi annuserühma vahel järgmiste 44. nädala tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon (48% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), kliinilise remissiooni püsimine (88% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 50% 100 mg iga 8 nädala järel), kortikosteroididevaba kliiniline remissioon (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 30% 100 mg iga 8 nädala järel), endoskoopiline paranemine (52% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 35% 100 mg iga 8 nädala järel) ja limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalil (46% 200 mg iga 4 nädala järel vs. 29% 100 mg iga 8 nädala järel).

Uuringusse QUASAR MS kaasati 31 patsienti, kellel oli sissejuhatava ravi eelne mMS 4, sh ES 2 või 3 ja RBS ≥ 1 , kes saavutasid kliinilise ravivastuse 12 nädalat pärast guselkumabi intravenoosset manustamist uuringus QUASAR IS või sissejuhatava ravi annusevahemiku uuringus QUASAR. Nende patsientide puhul oli guselkumabi efektiivsus võrreldes platseeboga, mida hinnati kliinilise remissiooni, kliinilise ravivastuse ja endoskoopilise paranemise alusel 44. nädalal, kooskõlas kogupopulatsiooniga.

Sümptomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus QUASAR MS määratleti sümptomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 44. nädalal mõlemas guselkumabi rühmas, samas kui platseeborühmas täheldati halvenemist (joonis 1):

Joonis 1. Uuringus QUASAR MS 44. nädalaks sümptomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



†p<0,001

Patsiendid, kes saavutasid 24. nädalal ravivastuse guselkumabi pikendatud raviga

Guselkumabiga ravitud patsiendid, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, said 200 mg guselkumabi subkutaanselt 12., 16. ja 20. nädalal. Uuringus QUASAR IS osalenud guselkumabiga ravitud 120-st patsiendist, kes ei olnud saavutanud kliinilist vastust sissejuhatava ravi 12. nädalal, saavutas 24. nädalal kliinilise vastuse 66 patsienti (55%). 24. nädalal guselkumabiga ravivastuse saavutanud patsiendid jätkasid uuringus QUASAR MS, kus neile manustati 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel. Uuringu QUASAR MS 44. nädalal püsis kliiniline ravivastus 83 patsiendil 123-st (67%) ja kliinilise remissiooni saavutas 37 patsienti 123-st (30%).

Efektiivsuse taastumine pärast guselkumabi ravivastuse kadumist

Üheksateist patsienti, kellele manustati 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel ja kellel esines esmakordne ravivastuse kadumine (10%) 8. kuni 32. nädalal uuringus QUASAR MS, said guselkumabi pimevaliku alusel annuses 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel ning neist saavutasid 12 nädala pärast sümptomaatilise ravivastuse 11 patsienti (58%) ja sümptomaatilise remissiooni saavutasid 5 patsienti (26%).

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

Histoloogilist remissiooni määratleti kui Geboes'i histoloogilist skoori ≤ 2 B.0 (neutrofiilide puudumine limaskestas [nii päriskihis kui ka epiteelis], krüptide destruktsiooni puudumine, erosioonide, haavandumise või granulatsioonikoe puudumine vastavalt Geboes'i klassifitseerimissüsteemile). Uuringus QUASAR IS saavutasid histoloogilise remissiooni 12. nädalal 40% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 19% platseeborühma patsientidest. Uuringus QUASAR MS saavutasid histoloogilise remissiooni 44. nädalal 59% ja 61% patsientidest, kes said raviks 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, ning 27% platseeborühma patsientidest.

Limaskesta endoskoopilise välimuse normaliseerumist määratleti kui ES 0. Uuringus QUASAR IS saavutasid endoskoopilise normaliseerumise 12. nädalal 15% guselkumabiga ravitud patsientidest ja 5% platseeborühma patsientidest.

Histoloogilis-endoskoopiline limaskesta koondtulemusnäitaja

Kombinatsiooni sümptomaatilise remissioonist, endoskoopilisest normaliseerumisest, histoloogilisest remissioonist ja rooja kalprotektiini sisaldusest ≤ 250 mg/kg 44. nädalal saavutas suurem osakaal patsientidest, kes said kas 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 22% ja 28% vs. 9%).

Tervisega seotud elukvaliteet

12. nädalal esinesid uuringus QUASAR IS guselkumabi saavatel patsientidel platseeborühmast suuremad ja kliiniliselt olulised paranemised võrreldes ravielsega põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis, mida hinnati IBDQ koguskoori alusel, ja kõigis IBDQ domeeni skoorides (soolesümptomid, sh kõhuvalu ja roojamistung, süsteemne funktsioon, emotsionaalne funktsioon ja sotsiaalne funktsioon). Need paranemised püsisid guselkumabiga ravitud patsientidel uuringus QUASAR MS kuni 44. nädalani.

Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimised

Uuringus QUASAR IS esines 12. nädalaks haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi guselkumabi rühmas väiksemal osakaalul patsientidest kui platseeborühmas (1,9%; 8/421 vs. 5,4%; 15/280).

ASTRO

Uuringus ASTRO randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas guselkumabi 400 mg subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot.

Kokku hinnati 418 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 40 aastat (vahemik 18...80 aastat); 38,8% olid naised ning 64,6% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 28,9% asiaatide ja 3,1% mustanahalistena.

Kaasatud patsientidel oli lubatud kasutada stabiilses annuses suukaudseid aminosaltsülaate, immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või suukaudseid kortikosteroide (kuni 20 mg prednisooni või ekvivalenti ööpäevas). Raveelselt sai 77,3% patsientidest aminosaltsülaate, 20,1% patsientidest immunomodulaatoreid ja 32,8% patsientidest kortikosteroide. Samaaegne bioloogiline ravi, JAK inhibiitorid või S1PRM-id ei olnud lubatud. Kokku 40,2%-l patsientidest oli varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline, JAK inhibiitori ja/või S1PRM ravi, 58,1% ei olnud varem bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ja/või S1PRM-i saanud ning 1,7% olid varem saanud ravi bioloogilise ravimi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-iga, mis ei olnud ebaõnnestunud.

Uuringus ASTRO oli esmane tulemusnäitaja kliiniline remissioon 12. nädalal, mida määratleti mMS alusel. 12. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid sümptomaatilist remissiooni, endoskoopilist paranemist, kliinilist ravivastust ja histoloogilis-endoskoopilist limaskesta paranemist (vt tabel 5). 24. nädala teised tulemusnäitajad hõlmasid kliinilist remissiooni ja endoskoopilist paranemist (vt tabel 6).

Tabel 5. 12. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg subkutaanne sissejuhatav ravi^a %	Ravirinevus võrreldes platseeboga (95% CI)^b
Kliiniline remissioon^c			
Kogu populatsioon	6% (n=139)	28% (n=279)	21% (15%; 28%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	9% (n=79)	36% (n=164)	27% (18%; 37%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	4% (n=56)	16% (n=112)	12% (3%; 20%)
Sümptomaatiline remissioon^d			
Kogu populatsioon	21% (n=139)	51% (n=279)	30% (22%; 39%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	25% (n=79)	59% (n=164)	34% (22%; 46%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	14% (n=56)	41% (n=112)	26% (13%; 39%)
Endoskoopiline paranemine^h			
Kogu populatsioon	13% (n=139)	37% (n=279)	24% (17%; 32%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	46% (n=164)	28% (17%; 40%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	24% (n=112)	16% (6%; 26%)
Kliiniline ravivastusⁱ			
Kogu populatsioon	35% (n=139)	66% (n=279)	31% (22%; 40%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	42% (n=79)	71% (n=164)	30% (17%; 43%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	25% (n=56)	57% (n=112)	31% (17%; 45%)
Limaskesta histoloogiline paranemine endoskoopia materjalis^j			
Kogu populatsioon	11% (n=139)	30% (n=279)	20% (12%; 27%) ^c
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	14% (n=79)	38% (n=164)	25% (14%; 35%)

Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	7% (n=56)	19% (n=112)	11% (1%; 20%)

- ^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal
- ^b Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).
- ^c Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsetega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta
- ^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes sissejuhatava ravi eelsega; rektaalse veritsuse alamskoor 0
- ^e $p < 0,001$
- ^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas ja 3 patsienti guselkumabi rühmas varem saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit või S1PRM-i ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud
- ^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise kolliidi ravis
- ^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta
- ⁱ Modifitseeritud Mayo skoori vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi eelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 2 punkti võrra ning kas rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 punkti võrra võrreldes ravieelsetega või rektaalse veritsuse alamskoor 0 või 1
- ^j Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskestast hapruseta ja Geboes'i skoor $\leq 3,1$ (sh neutrofiilide infiltratsioon $< 5\%$ krüptidest, puudub krüptide destruktsioon, puuduvad erosioonid, haavandumised või granulatsioonkude)

Tabel 6. 24. nädalal efektiivsuse tulemusnäitajad saavutanud patsientide osakaal uuringus ASTRO

Tulemusnäitaja	Platseebo %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansed süstet ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. sissejuhatav ravi→ 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansed süstet ^b %	Ravierinevus võrreldes platseeboga (95% CI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Kliiniline remissioon ^d					
Kogu populatsioon	9% (n=139)	35% (n=139)	36% (n=140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	13% (n=79)	49% (n=81)	43% (n=83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	16% (n=57)	27% (n=55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoskoopiline paranemine ^h					
Kogu populatsioon	12% (n=139)	40% (n=139)	45% (n=140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Ei olnud saanud bioloogilist ravi, JAK inhibiitorit ega S1PRM-i ^f	18% (n=79)	54% (n=81)	52% (n=83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Varasem ebaõnnestumine bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i kasutamisel ^g	5% (n=56)	19% (n=57)	36% (n=55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

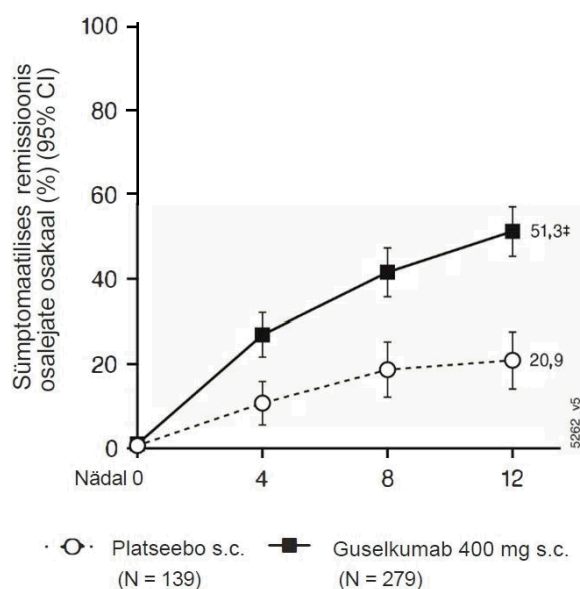
- ^a 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel

- ^b 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal ja seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel
- ^c Kohandatud ravierinevus ja usaldusvahemikud põhinevad ühisel riskierinevusel, kasutades Manteli-Haenszel'i kihtide kaalu ja Sato variatsiooni hindajat. Kasutatud stratifikatsioonimuutujad olid varasem bioloogilise ravi, JAK inhibiitori ravi ja/või S1PRM ravi ebaõnnestumine (jah või ei) ning ravieelne Mayo endoskoopia alamskoor (mõõdukas [2] või raske [3]).
- ^d Roojamissageduse alamskoor 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsetega; rektaalse veritsuse alamskoor 0; ning endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta
- ^e $p < 0,001$
- ^f Lisaks olid veel 4 patsienti platseeborühmas, 1 patsient 100 mg guselkumabi rühmas ja 2 patsienti 200 mg guselkumabi rühmas varem saanud ravi bioloogilise ravimiga, JAK inhibiitoriga või S1PRM-iga ja nende ravi ei olnud ebaõnnestunud
- ^g Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust bioloogilise ravi (TNF blokaatorid, vedolizumab), JAK inhibiitori ja/või S1PRM-i suhtes haavandilise koliidi ravis
- ^h Endoskoopia alamskoor 0 või 1 ilma limaskesta hapruseta

Süмптоomaatilise remissiooni püsimine ajateljel

Uuringus ASTRO määratleti süмптоomaatilist remissiooni roojamissageduse alamskoorina 0 või 1, mis ei olnud suurenenud võrreldes ravieelsetega; ning rektaalse veritsuse alamskoori 0 püsimisena 12. nädalani; võrreldes platseeborühmaga saavutati guselkumabi rühmas süмптоomaatiline remissioon suuremal osakaalul patsientidest (joonis 2):

Joonis 2. Uuringus ASTRO 12. nädalaks süмптоomaatilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal



Rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskoorid

Guselkumabiga ravitud patsientidel täheldati rektaalse veritsuse ja roojamissageduse alamskooride vähenemist võrreldes platseeboga juba 2. nädalal.

Histoloogiline ja endoskoopiline hindamine

12. nädalaks saavutas histoloogilise remissiooni 44% patsientidest, kes said 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina, võrreldes 20% patsientidega platseeborühmas.

24. nädalaks saavutas endoskoopilise normaliseerumise vastavalt 21% ja 26% patsientidest, kes said raviks 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina ja seejärel kas 100 mg guselkumabi subkutaanse süstena 16. nädalal ning edasi iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaanse süstena 12. nädalal ning edasi iga 4 nädala järel, võrreldes 4% patsientidega platseeborühmas.

Kõhuvalu ja roojamistung

12. nädalal ei esinenud kõhuvalu (56% vs. 31%) ja roojamistungi (49% vs. 24%) suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina saanud patsientidest võrreldes platseeboga.

Tervisega seotud elukvaliteet

Haigusespetsiifilist tervisega seotud elukvaliteeti hinnati IBDQ alusel. 12. nädalaks saavutati IBDQ remissioon suuremal osakaalul 400 mg guselkumabi kombineeritud subkutaanse ravina saanud patsientidest (61%) võrreldes platseeboga (34%).

Crohni tõbi

Guselkumabi efektiivsust ja ohutust hinnati kolmes III faasi kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus või ravivastuse kadumine või kes ei talunud suukaudseid kortikosteroide, tavapäraseid immunomodulaatoreid (AZA, 6-MP, MTX) ja/või bioloogilist ravi (TNF blokaatorid või vedolizumab): need olid kaks identse ülesehitusega 48-nädalast mitmekeskuselist randomiseeritud topeltpimedat platseebo- ja toimeainekontrolliga (ustekinumab) paralleelrühmadega uuringut (GALAXI 2 ja GALAXI 3) ning üks 24-nädalane mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelrühmadega uuring (GRAVITI). Kõigil kolmel uuringul oli katkematu raviga disain: guselkumabi rühma (või ustekinumabi rühma uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3) randomiseeritud patsiendid said sama ravi kogu uuringu kestel.

GALAXI 2 ja GALAXI 3

III faasi uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 määratleti mõõdukat kuni rasket aktiivset Crohni tõbe Crohni tõve aktiivsuseindeksi (*Crohn's Disease Activity Index*, CDAI) skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ning Crohni tõve lihtsa endoskoopilise skooriga (*Simple Endoscopic Score for CD*, SES-CD), mille väärtus oli ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel). GALAXI 2/3 lisakriteeriumite hulka kuulusid ööpäevane keskmine roojamissagedus (*stool frequency*, SF) > 3 või keskmine ööpäevane kõhuvaluskoor (*abdominal pain*, AP) > 1 .

Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 randomiseeriti patsiendid suhtega 2 : 2 : 2 : 1 saama ühte järgmistest: 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 200 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 4 nädala järel; või 200 mg guselkumabi intravenoosse sissejuhatava ravina nädalatel 0, 4 ja 8 ning seejärel 100 mg guselkumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või ustekinumabi annuses ligikaudu 6 mg/kg intravenoosse sissejuhatava ravina 0-nädalal ning seejärel 90 mg ustekinumabi subkutaanse säilitusravina iga 8 nädala järel; või platseebot. Platseeboga ravivastust mittesaavutanud patsientidele manustati alates 12. nädalast ustekinumabi.

Uuringutes GALAXI 2 (n = 508) ja GALAXI 3 (n = 513) hinnati kokku 1021 patsienti. Vanuse mediaan oli 34 aastat (vahemik 18...83 aastat), 57,6% olid mehed; 74,3% tuvastati euroopiidse rassi esindajatena, 21,3% asiaatidena ja 1,5% mustanahalistena.

Uuringus GALAXI 2 oli 52,8%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 7,5% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,9% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 5,3% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 37,4% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 29,9% patsientidest.

Uuringus GALAXI 3 oli 51,9%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi (50,3% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF α vastane ravi, 9,6% ei talunud või neil oli ebaõnnestunud eelnev ravi vedolizumabiga), 41,5% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 6,6% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Uuringueelselt sai suukaudseid kortikosteroide 36,1% patsientidest ja tavapäraseid immunomodulaatoreid sai 30,2% patsientidest.

Tabelites 7 (12. nädal) ja 8 (48. nädal) on esitatud uuringute GALAXI 2 ja GALAXI 3 peamiste kaastulemusnäitajate ja oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed võrreldes platseeboga. Oluliste sekundaarsete tulemusnäitajate andmed 48. nädalal võrreldes ustekinumabiga on esitatud tabelites 9 ja 10.

Tabel 7. Peamistele kaas- ja olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 12. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %	Platseebo %	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi ^a %
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad				
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal				
Kogu populatsioon	22% (n=76)	47% ⁱ (n=289)	15% (n=72)	47% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	18% (n=34)	50% (n=121)	15% (n=27)	50% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	23% (n=39)	45% (n=150)	15% (n=39)	47% (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^e 12. nädalal				
Kogu populatsioon	11% (n=76)	38% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	36% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	15% (n=34)	51% (n=121)	22% (n=27)	41% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	5% (n=39)	27% (n=150)	8% (n=39)	31% (n=150)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad				
PRO-2 remissioon^f 12. nädalal				
Kogu populatsioon	21% (n=76)	43% ⁱ (n=289)	14% (n=72)	42% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	24% (n=34)	43% (n=121)	15% (n=27)	47% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	13% (n=39)	41% (n=150)	13% (n=39)	39% (n=150)
Väsimuse ravivastus^g 12. nädalal				
Kogu populatsioon	29% (n=76)	45% ^j (n=289)	18% (n=72)	43% ⁱ (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	32% (n=34)	48% (n=121)	19% (n=27)	46% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	26% (n=39)	41% (n=150)	18% (n=39)	43% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^h 12. nädalal				
Kogu populatsioon	1% (n=76)	15% (n=289)	8% (n=72)	16% (n=293)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^c	3% (n=34)	22% (n=121)	19% (n=27)	25% (n=123)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^d	0% (n=39)	9% (n=150)	0% (n=39)	9% (n=150)

^a Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal – selles tabeliveerus on kahe guselkumabi ravirühma kombineeritud andmed, sest patsiendid said kuni 12. nädalani intravenooset sissejuhatavat ravi sama annustamisskeemi alusel.

^b Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150.

^c Lisaks olid veel 9 patsienti platseeborühmast ja 38 patsienti 200 mg guselkumabi intravenoosse ravi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^d Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid või vedolizumab) suhtes.

^e Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2.

^f PRO-2 remissiooni määratleti kui AP (köhuvalu) keskmist ööpäevast skoori ≤ 1 ning SF (roojamissagedus) keskmist ööpäevast skoori ≤ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

^g Väsimuse ravivastust määratleti kui lühiküsimustiku „PROMIS Fatigue Short Form 7a“ skoori ≥ 7-punktilist paranemist.

^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2.

ⁱ p < 0,001

^j p < 0,05

Tabel 8. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Platseebo	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^b	Platseebo (N=72)	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^b
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^c 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	12% (n=76)	45% ^e (n=143)	51% ^e (n=146)	14% (n=72)	44% ^e (n=143)	48% ^e (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	7% (n=76)	38% ^e (n=143)	38% ^e (n=146)	6% (n=72)	33% ^e (n=143)	36% ^e (n=150)

^a Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.

^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.

^c Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.

^d Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Osalejad, kes vastasid ebapiisava ravivastuse kriteeriumitele 12. nädalal, loeti ravivastuseta uuritavate hulka ka 48. nädalal, sõltumata raviharust.

Tabel 9. Olulistele sekundaarsetele efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* ustekinumabi puhul 48. nädalal uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c	Ustekinumab 6 mg/kg i.v. sissejuhatav ravi → 90 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^a	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel s.c. süstetena ^b	Guselkumabi i.v. sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel s.c. süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal						
Kogu populatsioon	39% (n=143)	42% (n=143)	49% (n=146)	28% (n=148)	41% ^k (n=143)	45% ^k (n=150)
Endoskoopiline ravivastus^e 48. nädalal^f						
Kogu populatsioon	42% (n=143)	49% (n=143)	56% (n=146)	32% (n=148)	47% (n=143)	49% (n=150)
Endoskoopiline remissioon^f 48. nädalal						
Kogu populatsioon	20% (n=143)	27% (n=143)	24% (n=146)	13% (n=148)	24% ^k (n=143)	19% (n=150)
Kliiniline remissioon^g 48. nädalal						
Kogu populatsioon	65% (n=143)	64% (n=143)	75% (n=146)	61% (n=148)	66% (n=143)	66% (n=150)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon^h 48. nädalalⁱ						
Kogu populatsioon	61% (n=143)	63% (n=143)	71% (n=146)	59% (n=148)	64% (n=143)	64% (n=150)
Püsiv kliiniline remissioonⁱ 48. nädalal						
Kogu populatsioon	45% (n=143)	46% (n=143)	52% (n=146)	39% (n=148)	50% (n=143)	49% (n=150)

PRO-2 remissioon^j 48. nädalal						
Kogu populatsioon	59% (n=143)	60% (n=143)	69% (n=146)	53% (n=148)	58% (n=143)	56% (n=150)
^a	Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^b	Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstet iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^c	Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstet iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.					
^d	Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.					
^e	Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .					
^f	Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .					
^g	Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .					
^h	Kortikosteroididevaba kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 48. nädalal, kusjuures patsient ei saanud ravi kortikosteroididega 48. nädalal.					
ⁱ	Püsivat kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori $< 150 \geq 80\%$ -l kõigist visiitidest ajavahemikus alates 12. nädalast kuni 48. nädalani (vähemalt 8 visiiti 10-st), kaasa arvatud 48. nädalal.					
^j	PRO-2 remissiooni määratleti kui AP keskmist ööpäevast skoori ≤ 1 ning SF keskmist ööpäevast skoori ≤ 3 , kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.					
^k	$p < 0,05$					
^l	48. nädala ravivastuseid hinnati sõltumatult 12. nädala kliinilisest ravivastusest					

Tabel 10. Efektiivsuse tulemusnäitajatele vastavate patsientide osakaalud guselkumabi versus ustekinumabi puhul 48. nädalal GALAXI 2 ja GALAXI 3 koanduuringutes

	Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg → 90 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^a	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 100 mg iga 8 nädala järel subkutaansete süstetena ^b	Guselkumabi intravenoosne sissejuhatav ravi → 200 mg iga 4 nädala järel subkutaansete süstetena ^c
Kliiniline remissioon 48. nädalal ja endoskoopiline ravivastus^d 48. nädalal			
Kogu populatsioon	34% (n=291)	42% (n=286)	47% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	51% (n=116)	55% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	26% (n=156)	37% (n=153)	41% (n=147)
Endoskoopiline ravivastus^g 48. nädalal			
Kogu populatsioon	37% (n=291)	48% (n=286)	53% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	43% (n=121)	59% (n=116)	59% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	31% (n=156)	43% (n=153)	47% (n=147)
Endoskoopiline remissioon^h 48. nädalal			
Kogu populatsioon	16% (n=291)	25% (n=286)	21% (n=296)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	19% (n=121)	34% (n=116)	27% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	13% (n=156)	21% (n=153)	14% (n=147)
Kliiniline remissioonⁱ 48. nädalal			
Kogu populatsioon	63% (n=291)	65% (n=286)	70% (n=296)

Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^e	75% (n=121)	73% (n=116)	77% (n=128)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^f	53% (n=156)	61% (n=153)	64% (n=147)

- ^a Intravenoosne sissejuhatav ravi ustekinumabiga 6 mg/kg 0-nädalal, seejärel subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^b Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^c Intravenoosne sissejuhatav ravi 200 mg guselkumabiga 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnesid 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel kuni 48. nädalani.
- ^d Kombinatsioon allpool määratletud kliinilisest remissioonist ja endoskoopilisest ravivastusest.
- ^e Lisaks olid veel 14 patsienti ustekinumabi rühmast, 21 patsienti 200 mg guselkumabi subkutaanselt iga 4 nädala järel saanud rühmast ja 17 patsienti 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel saanud rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.
- ^f Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.
- ^g Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ -list paranemist võrreldes ravieelsega või SES-CD skoori ≤ 2 .
- ^h Endoskoopilist remissiooni määratleti kui SES-CD skoori ≤ 2 .
- ⁱ Kliinilist remissiooni määratleti kui CDAI skoori < 150 .

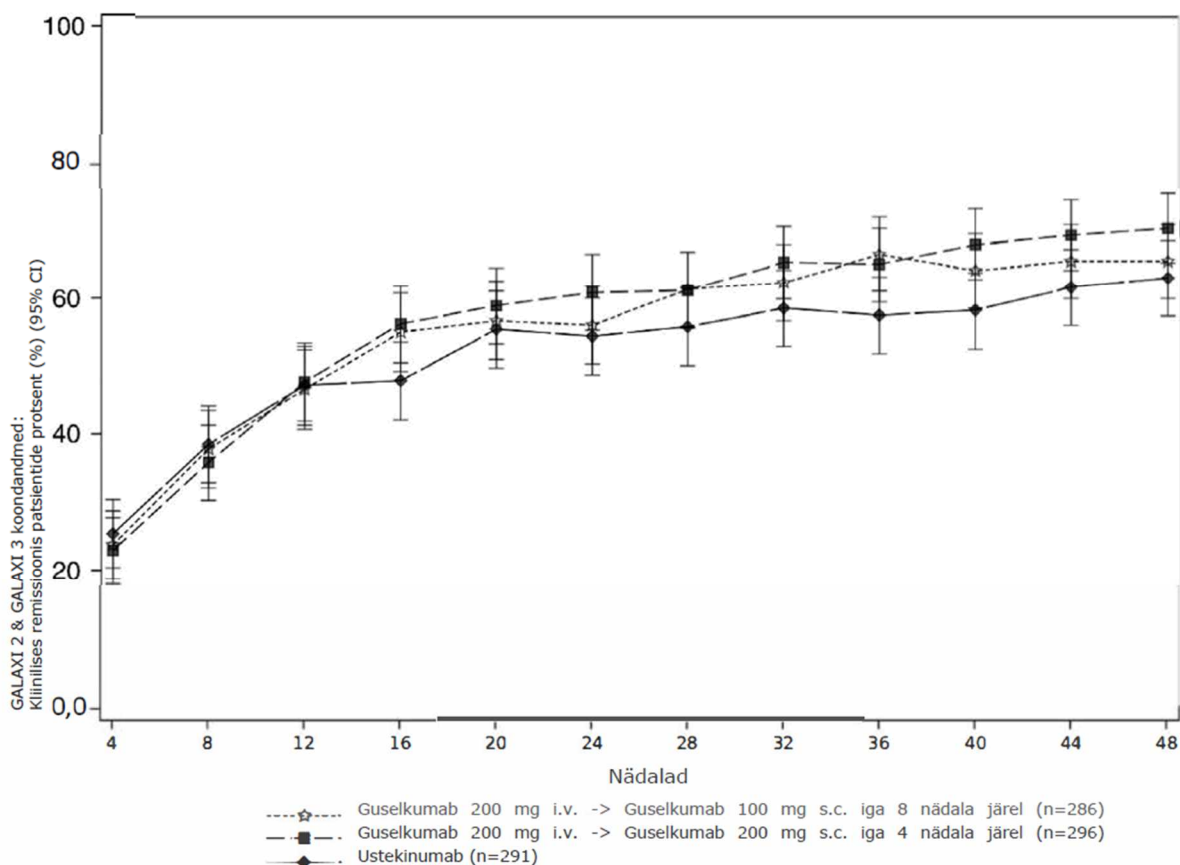
Uuringutes GALAXI 2 ja GALAXI 3 tõendati järjepidevalt guselkumabi efektiivsust ja ohutust olenemata vanusest, soost, rassist ja kehakaalust.

III faasi GALAXI koonduringute alarühma analüüsis said suure põletikukoormusega patsiendid sissejuhatava ravi järel täiendavat kasu, kui neile manustati subkutaanselt 200 mg guselkumabi iga 4 nädala järel, võrreldes säilitusraviskeemiga, milles manustati subkutaanselt 100 mg guselkumabi iga 8 nädala järel. Kahe guselkumabi annuserühma vahel täheldati kliiniliselt olulist erinevust patsientidel, kellel pärast sissejuhatava ravi läbimist oli CRP > 5 mg/l, järgmiste tulemusnäitajate puhul: kliiniline remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 54,1% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 71,0%); endoskoopiline ravivastus 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 36,5% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 50,5%); ja PRO-2 remissioon 48. nädalal (100 mg subkutaanselt iga 8 nädala järel: 51,8% vs. 200 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel: 61,7%).

Kliiniline remissioon ajateljel

CDAI skoorid dokumenteeriti igal patsiendi visiidil. Joonisel 3 on näidatud kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani.

Joonis 3. Kliinilise remissiooniga patsientide osakaal kuni 48. nädalani GALAXI 2 ja GALAXI 3 koonduringutes



Tervisega seotud elukvaliteet

Võrreldes platseeboga täheldati guselkumabi ravirühmades suuremat paranemist algtasemest põletikulise soolehaigusega (*inflammatory bowel disease*, IBD) seotud elukvaliteedis hinnatuna IBDQ koguskoori järgi. Mõlemas uuringus püsis paranemine 48. nädalani.

GRAVITI

III faasi uuringus GRAVITI määratleti mõõdukat kuni rasket aktiivset Crohni tõbe kui CDAI skoori vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450 ja CD (SES-CD) skoori ≥ 6 (või ≥ 4 isoleeritud niudesoole haigusega patsientidel) ning keskmist ööpäevast SF skoori ≥ 4 või keskmist ööpäevast AP skoori ≥ 2 .

Uuringus GRAVITI randomiseeriti patsiendid suhtega 1 : 1 : 1 saama kas 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 100 mg guselkumabiga iga 8 nädala järel; või 400 mg guselkumabi subkutaanse sissejuhatava ravina 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal, millele järgnes subkutaanne säilitusravi 200 mg guselkumabiga iga 4 nädala järel; või platseebot. Kõik platseeborühma patsiendid, kes vastasid päästeravi kriteeriumitele, said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabiga subkutaanselt 16., 20. ja 24. Nädalal, millele järgnes 100 mg guselkumabi subkutaanselt iga 8 nädala järel.

Kokku hinnati 347 patsiendi andmeid. Patsientide vanuse mediaan oli 36 aastat (vahemik 18...83 aastat), 58,5% olid mehed ning 66% tuvastati europiidse rassi esindajatena, 21,9% asiaatide ja 2,6% mustanahalistena.

Uuringus GRAVITI oli 46,4%-l patsientidest varem ebaõnnestunud vähemalt üks bioloogiline ravi, 46,4% ei olnud varem bioloogilist ravi saanud ning 7,2% olid varem saanud bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud. Ravieelselt sai 29,7% patsientidest suukaudseid kortikosteroide ning 28,5% patsientidest sai tavapäraseid immunomodulaatoreid.

Tabelis 11 on esitatud peamiste kaastulemus- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate tulemused võrreldes platseeboga 12. nädalal.

Tabel 11. Peamiste kaas- ja oluliste sekundaarsete efektiivsuse tulemusnäitajate vastavate patsientide osakaalud guselkumabi *versus* platseebo puhul 12. nädalal uuringus GRAVITI

	Platseebo	400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena ^a
Peamised efektiivsuse kaastulemusnäitajad		
Kliiniline remissioon^b 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	56% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	25% (n=56)	50% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	60% (n=108)
Endoskoopiline ravivastus^f 12. nädalal		
Kogu populatsioon	21% (n=117)	41% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	27% (n=56)	49% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	33% (n=108)
Olulised sekundaarsed efektiivsuse tulemusnäitajad		
Kliiniline ravivastus^g 12. nädalal		
Kogu populatsioon	33% (n=117)	73% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	38% (n=56)	68% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	28% (n=53)	78% (n=108)
PRO-2 remissioon^h 12. nädalal		
Kogu populatsioon	17% (n=117)	49% ^c (n=230)
Ei ole varem bioloogilist ravi saanud ^d	18% (n=56)	44% (n=105)
Varasem bioloogilise ravi ebaõnnestumine ^e	17% (n=53)	52% (n=108)

^a 400 mg guselkumabi subkutaanselt 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal

^b Kliiniline remissioon: CDAI skoor < 150

^c p < 0,001

^d Lisaks olid veel 8 patsienti platseeborühmast ja 17 patsienti 400 mg subkutaanse guselkumabi rühmast saanud eelnevalt bioloogilist ravi, mis ei olnud ebaõnnestunud.

^e Hõlmab ebapiisavat ravivastust, ravivastuse kadumist või talumatust Crohni tõve bioloogilise ravi (TNF-blokaatorid, vedolizumab) suhtes.

^f Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori ≥ 50%-list paranemist võrreldes ravieelsega.

^g Kliiniline ravivastus: CDAI skoori ≥ 100-punktiline vähenemine võrreldes ravieelsega või CDAI skoor < 150.

^h PRO-2 remissioon: AP keskmine ööpäevane skoor ≤ 1 ning SF keskmine ööpäevane skoor ≤ 3, kusjuures AP või SF skoorid ei olnud halvenenud võrreldes ravieelsega.

24. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni oluliselt suurem osakaal neist patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel, võrreldes platseeboga (vastavalt 60,9% ja 58,3% vs. 21,4%, mõlemad p-väärtused < 0,001). 48. nädalaks saavutas kliinilise remissiooni 60% ja 66,1% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetena, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

48. nädalaks saavutas endoskoopilise ravivastuse 44,3% ja 51,3% patsientidest, kes said sissejuhatavat ravi 400 mg guselkumabi subkutaansete süstetega, millele järgnesid vastavalt 100 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi subkutaansed süstid iga 4 nädala järel (mõlemad p-väärtused võrreldes platseeboga < 0,001).

Tervisega seotud elukvaliteet

Uuringus GRAVITI täheldati IBD-ga seotud elukvaliteedi kliiniliselt olulist paranemist hinnatuna IBDQ koguskoori alusel 12. nädalal ja 24. nädalal võrreldes platseeboga.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada guselkumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta haavandilise koliidi ja Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast ühekordse annuse 100 mg subkutaanset süstimist tervetele isikutele saabus guselkumabi keskmine ($\pm$ SD) maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ mikrogrammi/ml ligikaudu 5,5 päeva pärast annustamist. Guselkumabi absoluutne biosaadavus pärast 100 mg ühekordset subkutaanset süstet oli tervetel isikutel hinnanguliselt ligikaudu 49%.

Naastulise psoriaasiga patsientidel saavutas guselkumab tasakaalukontsentratsiooni seerumis 20. nädalaks pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist 0-nädalal ja 4. nädalal ning seejärel iga 8 nädala järel. Kahes III faasi uuringus naastulise psoriaasiga patsientidel olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt ($\pm$ SD) $1,15 \pm 0,73$ mikrogrammi/ml ja $1,23 \pm 0,84$ mikrogrammi/ml. Guselkumabi farmakokineetika psoriaatilise artriidiga patsientidel oli sarnane psoriaasiga patsientidel täheldatuga. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist nädalatel 0, 4 ja seejärel iga 8 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis samuti keskmiselt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml. Pärast 100 mg guselkumabi subkutaanset manustamist iga 4 nädala järel oli guselkumabi minimaalne tasakaalukontsentratsioon seerumis keskmiselt ligikaudu 3,8 mikrogrammi/ml.

Guselkumabi farmakokineetika oli haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel sarnane. Pärast 200 mg guselkumabi manustamist soovitatava intravenoosse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel 68,27 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 70,5 mikrogrammi/ml.

Pärast 400 mg guselkumabi manustamist soovitatava subkutaanse sissejuhatava annustamisskeemi alusel 0-nädalal, 4. nädalal ja 8. nädalal oli guselkumabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon seerumis 8. nädalal haavandilise koliidiga patsientidel hinnanguliselt 28,8 mikrogrammi/ml ja Crohni tõvega patsientidel 27,7 mikrogrammi/ml. Kogu süsteemne ekspositsioon (AUC) pärast soovitatavat sissejuhatava ravi annustamisskeemi oli subkutaanse ja intravenoosse sissejuhatava ravi järel sarnane.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel haavandilise koliidiga patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,4 mikrogrammi/ml ja 10,7 mikrogrammi/ml.

Pärast 100 mg guselkumabi manustamist iga 8 nädala järel või 200 mg guselkumabi manustamist iga 4 nädala järel subkutaanse säilitusravi annustamisskeemi alusel Crohni tõvega patsientidele olid guselkumabi minimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis keskmiselt vastavalt ligikaudu 1,2 mikrogrammi/ml ja 10,1 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Keskmine jaotusruumala terminaalse faasi kestel (V_z) pärast ravimi ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele jäi kõigi uuringute lõikes vahemikku ligikaudu 7 kuni 10 l.

Biotransformatsioon

Guselkumabi täpset metaboolset rada ei ole kirjeldatud. Kuna guselkumab on inimese IgG mAb, degradeeritakse see eeldatavasti väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks kataboolseid radu pidi samal viisil nagu endogeenne IgG.

Eritumine

Keskmine süsteemne kliirens (CL) pärast ühekordset intravenoosset manustamist tervetele isikutele jäi vahemikku 0,288 kuni 0,479 l ööpäevas kõigi uuringute lõikes. Guselkumabi keskmine poolväärtusaeg ($T_{1/2}$) oli kõigi uuringute lõikes ligikaudu 17 ööpäeva tervetel isikutel ja ligikaudu 15 kuni 18 ööpäeva naastulise psoriaasiga patsientidel ning ligikaudu 17 ööpäeva haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidel.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid, et samaaegne MSPVAd, AZA, 6-MP, suukaudsete korikosteroidide ja csDMARDide nagu MTX kasutamine ei mõjutanud guselkumabi kliirensit.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Guselkumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes ligikaudu annusega proportsionaalselt pärast ühekordsete annuste 10 mg kuni 300 mg subkutaanset süstimist tervetele vabatahtlikele või naastulise psoriaasiga patsientidele. Guselkumabi kontsentratsioonid seerumis olid ligikaudu annusega proportsionaalsed pärast ravimi intravenoosset manustamist haavandilise koliidi või Crohni tõvega patsientidele.

Lapsed

Guselkumabi farmakokineetika haavandilise koliidi ja Crohni tõvega lastel ei ole kindlaks tehtud.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Kokku sai guselkumabi ja kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi 1384 naastulise psoriaasiga patsienti III faasi kliinilistest uuringutest, neist 70 patsienti olid 65-aastased või vanemad, sh 4 patsienti, kes olid 75-aastased või vanemad. 746-st psoriaatilise artriidiga patsiendist, kes olid guselkumabiga kokku puutunud III faasi kliinilistes uuringutes, kokku 38 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja ükski patsient ei olnud 75-aastane ega vanem. 859-st haavandilise koliidiga patsiendist, kes said guselkumabi II/III faasi kliinilistes uuringutes ning lülitati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, kokku 52 patsienti olid 65-aastased või vanemad ja 9 patsienti olid 75-aastased või vanemad. III faasi kliinilistes uuringutes guselkumabi saanud 1009-st Crohni tõvega patsiendist, kes kaasati populatsiooni farmakokineetika analüüsi, olid 39 patsienti 65-aastased või vanemad ning 5 patsienti 75-aastased või vanemad.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsid naastulise psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega patsientidel näitasid ilmsete muutuste puudumist CL/F hinnangus ≥ 65 -aastastel patsientidel võrreldes < 65 -aastaste patsientidega, mis viitab sellele, et eakatel patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada.

Neeru- või maksakahjustusega patsiendid

Spetsiifilisi uuringuid neeru- või maksakahjustuse mõju hindamiseks guselkumabi farmakokineetikale ei ole läbi viidud. Muutumatu guselkumabi (IgG mAb) reaalne eliminatsioon on eeldatavasti vähene ega oma suurt tähtsust; samamoodi ei oma maksakahjustus eeldatavasti mõju guselkumabi kliirensile, sest IgG mAb-d elimineeritakse peamiselt intratsellulaarse katabolismi käigus. Populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei olnud kreatiniini kliirensil ega maksafunktsioonil olulist mõju guselkumabi kliirensile.

Kehakaal

Guselkumabi kliirens ja jaotusruumala suurenevad koos kehakaalu suurenemisega, kuid kliinilistes uuringutes täheldatud andmed näitavad, et kehakaalu alusel annuse kohandamine ei ole õigustatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsoonitoksisuse ja pre-/postnataalse arengu mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Korduvtoksilisuse uuringutes makaakidega oli guselkumab hästi talutav intravenoosse ja subkutaanse manustamise kasutamisel. Iganädalane subkutaanne manustamine makaakidele annuses 50 mg/kg andis tulemuseks ekspositsiooni (AUC) väärtuse, mis oli vähemalt 23-kordne võrreldes maksimaalsete kliiniliste ekspositsioonidega pärast intravenoosselt manustatud 200 mg annust. Lisaks sellele ei märgatud korduvtoksilisuse uuringute ning kardiovaskulaarse ohutuse farmakoloogiliste sihtuuringute jooksul makaakidel mingeid immunotoksilisi ega kardiovaskulaarset ohutust mõjutavaid farmakoloogilisi toimeid.

Histopatoloogilistel hindamistel ei esinenud preneoplastilisi muutusi loomadel, kes olid saanud ravi kuni 24 nädala jooksul, ega ka pärast 12-nädalast taastumisperioodi, mille käigus oli toimeaine seerumis tuvastatav.

Guselkumabi mutageensust ega kartsinogeensust ei ole uuritud.

Guselkumabi ei leitud makaakide rinnapiimas mõõdetuna 28. sünnijärgsel päeval.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatrium-EDTA dihüdraat
Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Tremfya't tohib lahjendada ainult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusega. Tremfya't ei tohi manustada samaaegselt ja sama intravenoosse tee kaudu koos teiste ravimpreparaatidega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Lahjendatud infusioonilahus

Lahjendatud infusioonilahust võib hoida toatemperatuuril kuni 25 °C maksimaalselt 10 tundi. Toatemperatuuril säilitusaeg algab hetkest, kui lahjendatud lahus on ette valmistatud. Infusioon peab olema lõpetatud 10 tunni jooksul pärast infusioonikotis lahjendamist.

Mitte lasta külmuda.

Kasutamata jäänud infusioonilahus tuleb hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Avamata viaal

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

200 mg infusioonilahuse kontsentrati I tüüpi läbipaistvast klaasist viaalis, mis on suletud butüülkummist punnkorgi, alumiiniumkatte ja eemaldatava polüpropüleenist kaanega.

Tremfya on saadaval pakendites, milles on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Tremfya intravenoosse infusiooni lahuse peab lahjendama, ette valmistama ja infundeerima tervishoiutöötaja, järgides aseptika reegleid. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne manustamist kontrollige Tremfya't visuaalselt, veendumaks, et see ei sisalda tahkeid osakesi ja selle värv ei ole muutunud. Tremfya on selge ja värvitu kuni helekollane lahus, mis võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid osakesi. Mitte kasutada, kui vedelik sisaldab suuremaid osakesi, on hägune või selle värv on muutunud.

Lahjendamise ja manustamise juhend

Lisage Tremfya 250 ml intravenoosse infusiooni kotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi süstelahust, järgmisel viisil:

1. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake ära 20 ml (võrdub lisatava Tremfya mahuga) 0,9% naatriumkloriidi süstelahust.
2. Tõmmake viaalist 20 ml Tremfya't ja lisage see 250 ml infusioonikotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi süstelahust, saades lõplikuks kontsentratsiooniks 0,8 mg/ml. Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult. Visake viaal koos sellesse jäänud lahusega minema.
3. Enne infundeerimist kontrollige lahjendatud lahust visuaalselt, veendumaks, et see ei sisalda tahkeid osakesi ja selle värv ei ole muutunud. Infundeerige lahjendatud lahus vähemalt ühetunnise ajavahemiku jooksul.
4. Kasutage ainult infusioonikomplekti, millel on sisseehitatud steriilne mittepürogeenne valkudega väheseonduv filter (poori suurus 0,2 mikromeetrit).
5. Ärge infundeerige Tremfya't samaaegselt teiste ravimpreparaatidega sama intravenoosse liini kaudu.
6. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/17/1234/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. november 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. juuli 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PEN-SÜSTLI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 45 mg/0,45 ml süstelahus pen-süstlis
guselkumabum
6-aastastele ja vanematele lastele kehakaaluga alla 40 kg

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 45 mg guselkumabi 0,45 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel (VarioJect)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/012

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

LASTE PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tremfya 45 mg/0,45 ml süstevedelik
guselkumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,45 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tremfya 100 mg süstelahus süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISES RAAMIS TEKSTIGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tremfya 100 mg süstelahus süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 2 süstlit (2 pakendit, kummaski 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/004 (2 pakendit, kummaski 1 süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tremfya 100 mg süstelahus süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tremfya 100 mg süstevedelik
guselkumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada

Enne kasutamist lugege läbi kogu kasutusjuhend.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISES RAAMIS TEKSTIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 2 pen-süstlit (2 pakendit, kummaski 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/003 (2 pakendit, kummaski 1 pen-süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada

Enne kasutamist lugege läbi kogu kasutusjuhend.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tremfya 100 mg süstevedelik
guselkumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/010

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISES RAAMIS TEKSTIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 2 pen-süstlit (2 pakendit, kummaski 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/011 (2 pakendit, kummaski 1 pen-süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tremfya 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**Süstelahus**

1 pen-süstel
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/011

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Tremfya 100 mg süstevedelik
guselkumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 200 mg süstelahus süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISES RAAMIS TEKSTIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 200 mg süstelahus süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Mitmikpakend: 2 süstlit (2 pakendit, kummaski 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/007 (2 pakendit, kummaski 1 süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tremfya 200 mg süstelahus süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/007

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tremfya 200 mg süstevedelik
guselkumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 200 mg süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

PushPen

1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/008

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (KOOS SINISES RAAMIS TEKSTIGA)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tremfya 200 mg süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

PushPen

Mitmikpakend: 2 pen-süstlit (2 pakendit, kummaski 1)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/009 (2 pakendit, kummaski 1 pen-süstel)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

tremfya 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISES RAAMIS TEKSTITA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tremfya 200 mg süstelahus pen-süstlis
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
PushPen
1 pen-süstel
Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

tremfya 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tremfya 200 mg süstevedelik
guselkumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VIAALI VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentraat
guselkumabum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 200 mg guselkumabi 20 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatrium-EDTA dihüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
200 mg/20 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

i.v. pärast lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Mitte loksutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1234/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Tremfya 200 mg steriilne kontsentraat
guselkumabum

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahjendamist.
Mitte loksutada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

200 mg/20 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tremfya, 45 mg/0,45 ml süstelahus pen-süstlis guselkumab (*guselkumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet. Infoleht on kirjutatud ravimit kasutavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes hakkab Tremfya't lapsele süstima, lugege seda teavet tähelepanelikult.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist
3. Kuidas Tremfya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremfya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse

Tremfya sisaldab toimeainena guselkumabi, mis on teatud tüüpi valk – monoklonaalne antikeha.

See ravim blokeerib valgu IL-23 aktiivsust; selle valgu tase on psoriaasiga inimestel suurenenud.

Naastuline psoriaas lastel

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi (naha põletikuline haigus) raviks vähemalt 6-aastastel lastel.

Tremfya võib parandada naha seisundit ja vähendada selliseid nähtusid ning sümptomeid, nagu naha ketendus ja punetus.

2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist

Tremfya't ei tohi kasutada

- kui olete guselkumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arstiga;
- kui teil on aktiivne infektsioon, kaasa arvatud aktiivne tuberkuloos.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremfya kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate infektsioonivastast ravi;
- kui teil on infektsioon, mis ei taandu või kipub korduma;
- kui teil on tuberkuloos või teil on olnud lähedane kontakt kellegagi, kellel on tuberkuloos;
- kui te arvate, et teil võib olla infektsioon või teil on infektsiooni sümptomid (vt allpool lõik „Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes“);
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on vaja teha vaksineerimine ravi ajal Tremfya'ga. Lastele tuleb eakohased vaksineerimised teha enne Tremfya'ga ravi alustamist.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes

Tremfya võib potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud allergilised reaktsioonid ja infektsioonid. Tremfya kasutamise ajal peate te olema tähelepanelik, et märgata nendele seisunditele viitavaid nähtusid.

Infektsioonide nähtudeks või sümptomiteks võivad olla palavik või gripilaadsed sümptomid; lihasevalud; köha; hingeldus; põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedam urineerimine; veri rögas (limas); kaalulangus; kõhulahtisus või kõhuvalu; kuum, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, mis erinevad teie psoriaasikolletest.

Tremfya kasutamisel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Sümptomite hulka võivad kuuluda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, joobnud tunne või pearinglus või nõgestõbi (vt „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige **kohe** arstiabi, kui te märkate mis tahes nähtusid, mis viitavad võimalikule tõsisele allergilisele reaktsioonile või infektsioonile.

Lapsed

Ärge manustage seda ravimit alla 6-aastastele lastele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Tremfya

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on kavas teha vaksineerimine. Tremfya kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).

Rasedus ja imetamine

- Tremfya't ei tohi kasutada raseduse ajal, sest selle ravimi mõju rasedatele naistele ei ole teada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis on teil soovitatav vältida rasestumist ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Tremfya kasutamise ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast Tremfya viimase annuse manustamist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Te peate koos arstiga otsustama, kas te imetate või kasutate Tremfya't.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremfya tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tremfya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 80 ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tremfya't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Tremfya't teile manustatakse ja kui kaua

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Tremfya't kasutama.

Naastuline psoriaas vähemalt 6-aastastel lastel

Lapsed kehakaaluga vähem kui 40 kg:

- Tremfya soovitatav annus lastele kehakaaluga vähem kui 40 kg sõltub nende kehakaalust. Arst ütleb teile õige annuse, mida kasutada.
- 45 mg/0,45 ml Tremfya't sisaldava pen-süstli abil manustatakse teile annus nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Lapsed kehakaaluga 40 kg või enam:

- Lastele kehakaaluga 40 kg või enam on saadaval 100 mg süstel.

Alguses süstib Tremfya't teile arst või meditsiiniõde. Teie arst võib otsustada, et pärast arstilt õigeks süstimiseks asjakohase väljaõppe saamist on hooldaja võimeline teile ise Tremfya't süstima. Rääkige oma arsti või meditsiiniõdega, kui teil on mis tahes küsimusi seoses ravimi süstimisega.

Et saada täpsemaid juhiseid Tremfya kasutamiseks, lugege enne ravimi kasutamist hoolikalt infolehte „Kasutusjuhend“, mis on ravimi karbis kaasas.

Kui te kasutate Tremfya't rohkem, kui ette nähtud

Kui teile on manustatud Tremfya't rohkem kui ette nähtud või kui te saite annuse varem kui määratud, teatage sellest oma arstile.

Kui te unustate Tremfya't kasutada

Kui te olete unustanud Tremfya annuse süstimata, teatage sellest oma arstile.

Kui te lõpetate Tremfya kasutamise

Ärge lõpetage Tremfya kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravi, võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Võimalik tõsine allergiline reaktsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) – nähtudeks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kurgu paistetus;
- tugev nahasügelus punetava lööbe või kõrgenenud külmudega;
- joobnud tunne, madal vererõhk või pearinglus.

Muud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla kerged kuni mõõdukad. Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub raskeks, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõdele.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede infektsioonid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;

- liigesevalu (artralgia);
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nahalööve;
- punetus, ärritus või valu süstekohal.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse neutrofiilideks, arvu vähenemine;
- *herpes simplex* infektsioonid;
- naha seeninfektsioon, näiteks varvaste vahel (nt „sportlase jalg“ ehk jalaseen);
- kõhugriip (gastroenteriit);
- nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremfya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et ravim on hägune või selle värvus on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi. Enne kasutamist võtke karp külmkapist välja ja hoides pen-süstlit karbis, oodake 30 minutit, lastes sellel soojeneda toatemperatuurini.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremfya sisaldab

- Toimeaine on guselkumab. Üks pen-süstel sisaldab 45 mg guselkumabi 0,45 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Tremfya sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Tremfya välja näeb ja pakendi sisu

Tremfya on selge värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik). See on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

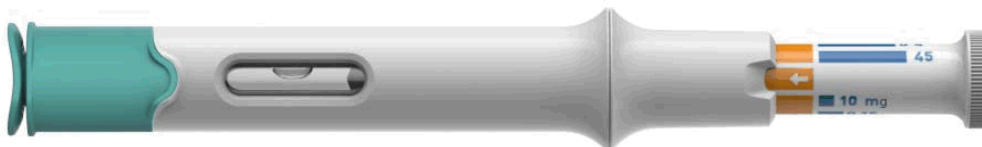
Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kasutusjuhend
Tremfya
45 mg/0,45 ml süstelahus pen-süstlis
Lastele kehakaaluga alla 40 kg

SEADE ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS

See kasutusjuhend sisaldab teavet selle kohta, kuidas Tremfya't süstida.



Teadke oma annust.

Tähtis teave, mida peate teadma enne Tremfya süstimist

Tremfya on saadaval ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis, mille saab käsitsi seadistada arsti poolt määratud kindla annuse manustamiseks.

Kui te ei tea õiget annust, pöörduge enne süstimist ravimi määranud arsti poole.

Kui teie arst otsustab, et hooldaja on võimeline teile kodus ise Tremfya't süstima, **peab hooldaja enne pen-süstli kasutamist saama vajaliku koolituse Tremfya õigeks ettevalmistamiseks ja süstimiseks**. Kui teie hooldaja ei ole koolitust saanud või kui tal on mis tahes küsimusi, helistage oma arstile.

Lugege see kasutusjuhend läbi enne Tremfya pen-süstli kasutamist ja iga kord, kui saate uue pen-süstli, sest selles võib olla uut teavet.

Käesolev juhend ei asenda arstiga oma haigusest või ravist rääkimist.

Palun lugege hoolikalt läbi ka „Pakendi infoleht“, enne kui alustate ravimi süstimist, ning rääkige oma arsti või meditsiiniõega kõigist küsimustest, mis teil võivad tekkida.

Iga pen-süstlit saab kasutada ainult ühe korra. Visake kasutatud pen-süstel pärast ühe annuse manustamist minema, isegi juhul kui sellesse on jäänud ravimit.

Ärge kasutage pen-süstlit korduvalt.



Teave säilitamise kohta

Hoida külmkapis temperatuuril 2 ° kuni 8 °C.

Mitte lasta pen-süstlil külmuda.

Ärge loksutage pen-süstlit.

Hoidke pen-süstlit originaalkarbis, valguse ja füüsiliste kahjustuste eest kaitstult.

Hoidke Tremfya pen-süstlit ja kõiki teisi ravimeid laste eest kättesaamatus kohas.



Kas vajate abi?

Helistage oma arstile ja rääkige temaga kõigist küsimustest, mis teil on tekkinud. Lisateabe saamiseks võite pöörduda müügiloa hoidja kohaliku esindaja (kontaktandmed on pakendi infolehel) poole.

Pen-süstli osad



Te vajate järgmisi vahendeid:

- 1 pen-süstel

Ei ole pen-süstli karbis kaasas:

- Alkoholiga immutatud lapike
- Vati- või marlitampoon
- Plaaster
- Teravate esemete konteiner

1. Süste ettevalmistamine



Laske Tremfya'l soojeneda toatemperatuurini ja kontrollige karpi

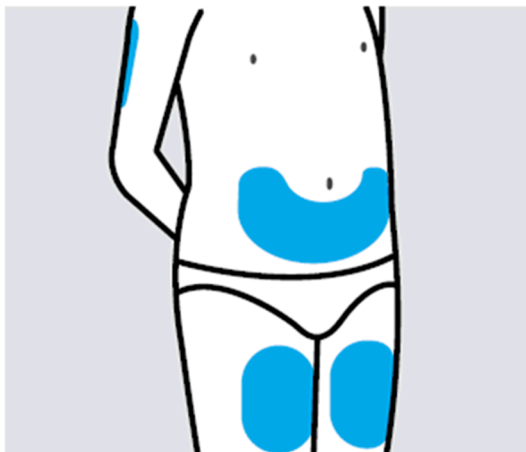
Võtke karp külmkapist välja ja enne kasutamist laske karbil seista tasasel aluspinnal toatemperatuuril ligikaudu **30 minutit**.

Ärge soojendage pen-süstlit mingil muul viisil.

Kontrollige karbilt kõlblikkusaega („EXP“).

Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud või kui karbi kinnitus on katki. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.

2. Valmistuge Tremfya süstimiseks



Valige süstekoht

Valige süstimiseks üks järgmistest piirkondadest:

- reie esikülg;
- alakõht; vältige süstimist naba ümbrusse lähemale kui 5 sentimeetrit nabast.
- õlavarre tagakülg.

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav, ketendav, kõva, paksenenud või kus on armid või psoriaasi lööve.

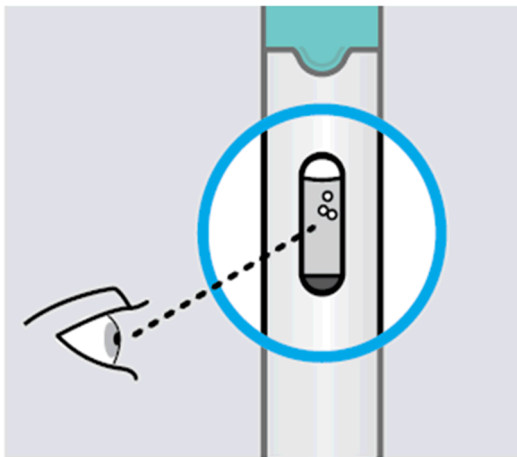


Peske käed ja puhastage süstekoht

Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.

Puhastage valitud süstekoht alkoholiga immutatud lapikesega ja laske õhu käes kuivada.

Ärge puudutage ega soojendage süstekohta ega puhuge sellele pärast seda, kui olete süstekoha puhastanud.

**Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku**

Võtke pen-süstel karbist välja.

Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema selge ja värvitu kuni helekollane ning võib sisaldada väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi.

Samuti võite näha õhumullikesi.

See on normaalne.

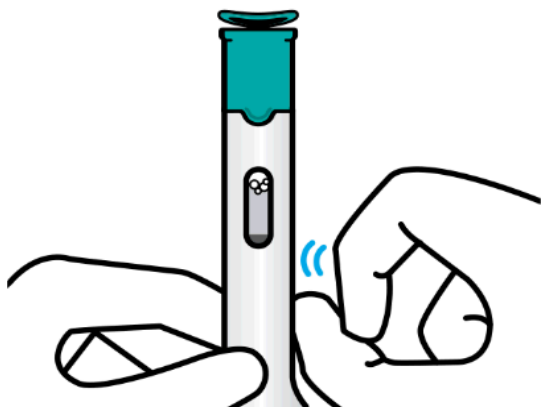
Ärge süstige ravimit, kui vedelik on:

- hägune või
- selle värv on muutunud või
- selles on suuri nähtavaid osakesi

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.

3. Väljutage õhumullid

Selle sammu ajal hoidke pen-süstlit suunaga üles

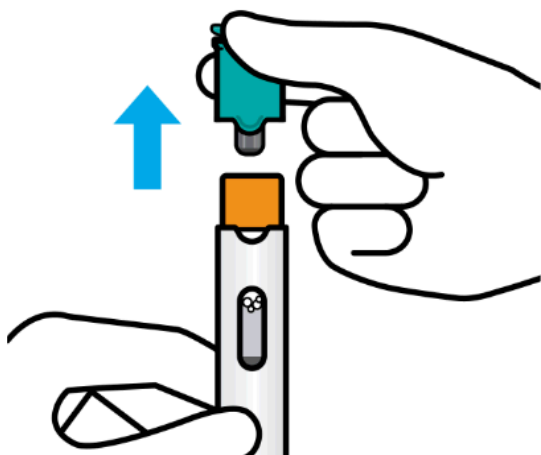


Koputage pen-süstlile, et õhumullid tõuseksid pinnale, isegi kui te ei näe ühtegi õhumulli

Hoidke pen-süstlit käes nii, et **sinakasroheline kork on suunatud üles**.

Koputage õrnalt vaateava lähedale. See põhjustab kõigi õhumullide pinnaletõusmise.

Ärge pange pen-süstlit maha enne, kui õhumullid on väljutatud.



Võtke kork ära

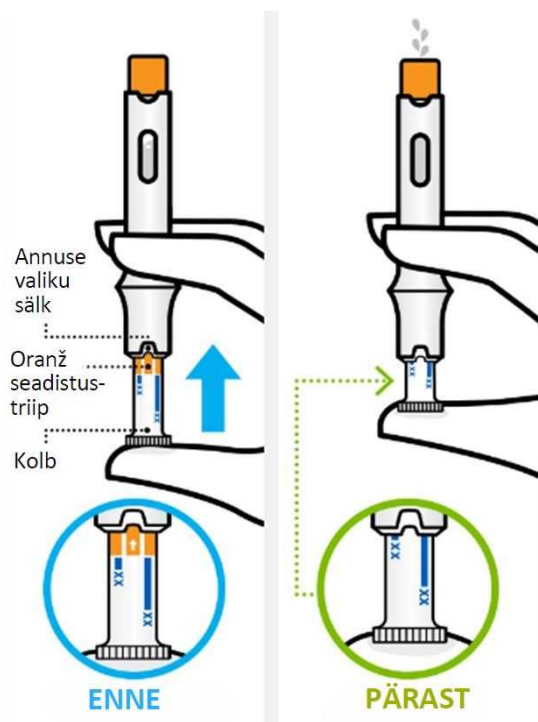
Hoides pen-süstlit käes nii, et sinakasroheline kork on suunatud üles, **tõmmake** kork ära.

Ärge puudutage oranži nõelapiirajat, kui kork on eemaldatud.

Nõelapiirajale liiga vara vajutades võib pen-süstel lukustuda ja te ei saa sellest enam annust süstida.

Ärge pange korki pen-süstlile tagasi, sest see võib nõela rikkuda.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on pärast korgi eemaldamist maha kukkunud. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



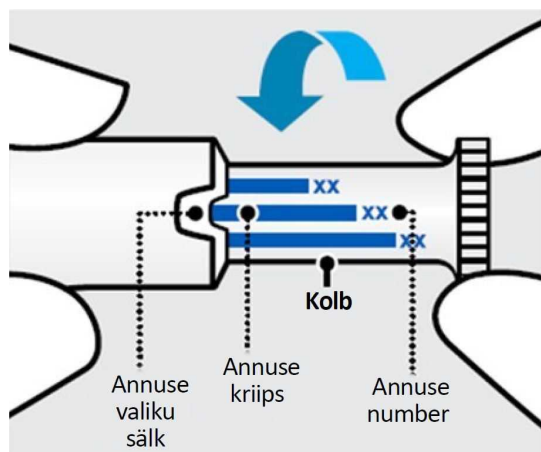
Vajutage kolvile, kuni see peatub, et õhumullid saaksid väljuda

Hoidke pen-süstlit jätkuvalt käes nii, et oranž nōelapiiraja on suunatud üles.

Veenduge, et õhumullid on eemaldatud, kontrollides, et annuse valiku sälg all ei oleks enam näha oranži seadistusriba.

Vedelikku võib välja pritsida. See on normaalne.

4. Seadistage annus



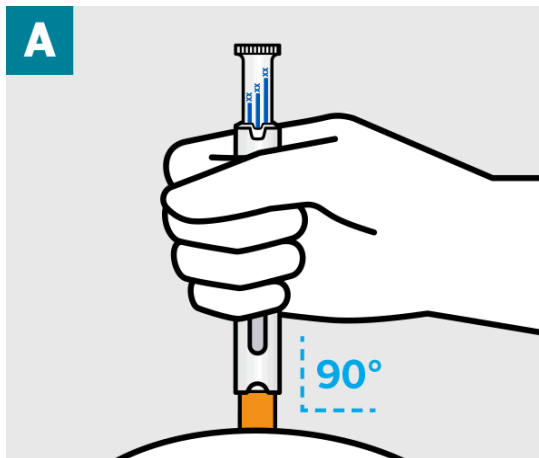
Keerake kolbi, et seadistada annus

Keerake kolbi, kuni teile määratud annusele (vt alljärgnevat tabelit) vastav kriips ja annuse number on joondunud annuse valiku sälguga, nagu näidatud ülaloleval joonisel.

Määratud annus	Keerake kolb näiduni:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

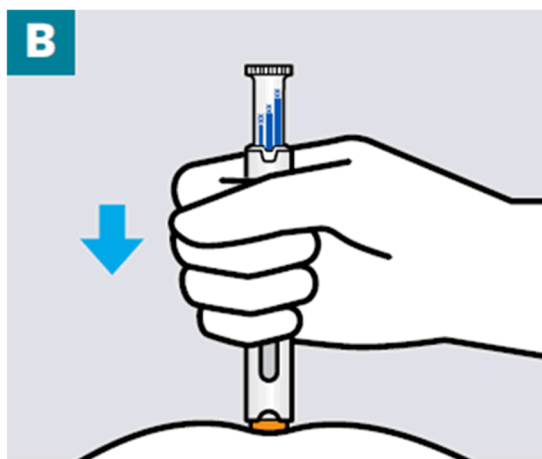
5. Süstige Tremfya

Enne süstimist lugege läbi kõik sammud punktides A kuni D



Asetage pen-süstel otse süstekohale

Asetage pen-süstel otse süstekohale, nii et oranž nõelapiiraja on vastu nahka ja vaateava on teie poole. Hoidke pen-süstlit jätkuvalt naha vastas paigal.

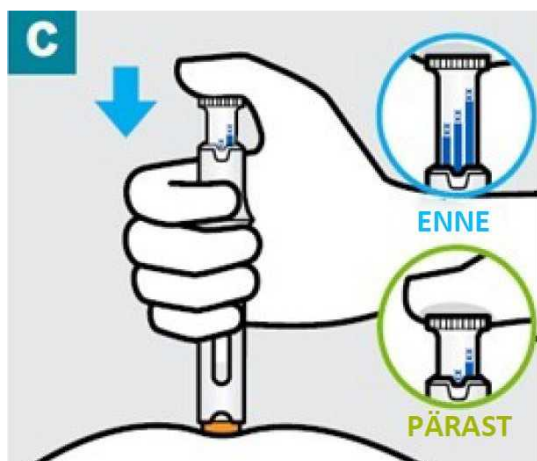


Vajutage pen-süstel alla, et sisestada nõel nahasse, ja hoidke seda paigal

Ärge vajutage veel kolvile.

Ärge tõstke pen-süstlit nahalt üles.

Suruge pen-süstlit naha sisse, kuni oranž nõelapiiraja peatab nõela nahasse sisestamise. Osa oranži on veel nähtaval.



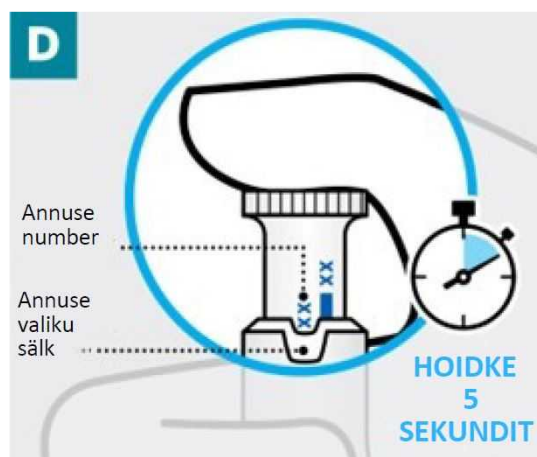
Vajutage kolb aeglaselt lõpuni alla, kuni Tremfya süstimine on lõppenud

Ärge tõstke süstimise ajal pen-süstlit nahalt üles.

Vastasel juhul lukustub oranž nõelapiiraja ja te ei saa süstida kogu annust.

Kolvile vajutades võite tunda veidi vastupanu. See on normaalne.

Kui seadistatud annus on väike, liigub kolb vaid natuke.



Hoidke pen-süstlit paigal ja veenduge, et süstimine on lõppenud

Hoidke pen-süstlit paigal ja suruge seda jätkuvalt naha vastu **5 sekundi** jooksul.

Veenduge, et süstimine on lõppenud. Selleks kontrollige:

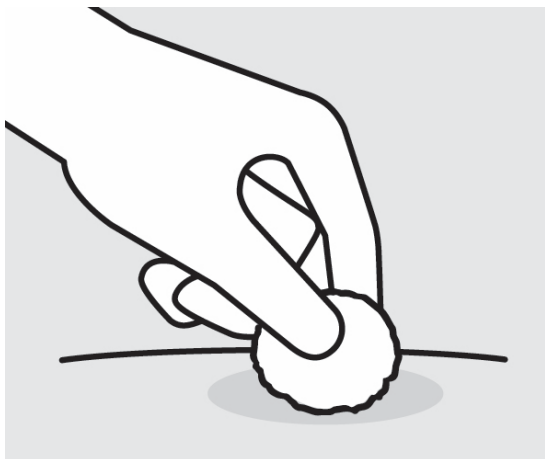
- et kolbi ei saa enam allapoole vajutada
- et valitud annuse sinine kriips ei ole enam nähtaval
- et annuse valiku sälg kõrval on nähtaval ainult valitud annuse number

Kui olete süstimise lõppemises veendunud, tõstke pen-süstel nahalt üles.

Oranž nõelapiiraja pikeneb ja lukustub.

Vaateavas võib näha veidi vedelikku, see on normaalne.

6. Pärast süstimist



Kontrollige süstekohta

Süstekohal võib olla veidi verd või vedelikku. Avaldage vati- või marlipadjakesega süstekohale kerget survet, kuni veritsus on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta.

Vajadusel katke süstekoht plaastriga.



Visake pen-süstel minema

Visake kasutatud pen-süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse.

Ärge visake pen-süstlit olmejäätmete hulka.

Täis saanud konteineri äraviskamisel juhinduge kindlasti oma arstilt või meditsiiniõelt saadud juhistest.

Ärge kasutage oma kasutatud teravate esemete konteinerit korduvalt.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tremfya, 100 mg süstelahus süstlis guselkumab (*guselkumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist
3. Kuidas Tremfya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremfya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse

Tremfya sisaldab toimeainena guselkumabi, mis on teatud tüüpi valk – monoklonaalne antikeha.

See ravim blokeerib valgu IL-23 aktiivsust, selle tase on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega inimestel suurenenud.

Naastuline psoriaas

Täiskasvanud

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi (naha ja küünte põletikuline haigus) raviks täiskasvanutel.

Tremfya võib parandada naha seisundit ja küünte välimust ning vähendada sümptomeid, nagu naha ketendus, kõõm, helbed, sügelus, valu ja põletustunne.

Lapsed

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi (naha põletikuline haigus) raviks 6-aastastel ja vanematel lastel.

Tremfya võib parandada naha seisundit ja vähendada selliseid nähtusid ning sümptomeid, nagu naha ketendus ja punetus.

Psoriaatiline artriit

Tremfya't kasutatakse psoriaatilise artriidi (liigeste põletikuline haigus, millega tihti kaasneb naastuline psoriaas) raviks. Kui teil on psoriaatiline artriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi või talumatuse korral, manustatakse teile Tremfya't, et vähendada haiguse nähtusid ja sümptomeid. Tremfya't saab kasutada eraldi või koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

Tremfya kasutamine psoriaatilise artriidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, aeglustab liigeskõhre ja liigest ümbritseva luu kahjustust ja parandab teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid.

Haavandiline koliit

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine haavandilise koliidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, sh verist väljaheidet, roojamispakitsust ning roojamiste arvu, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed parandavad teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid ja vähendavad väsimust.

Crohni tõbi

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske Crohni tõve (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine Crohni tõve korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, nagu kõhulahtisus, kõhuvalu ja soole limaskesta põletik. Seeläbi paraneb teie võimekus teha tavalisi igapäevaseid toiminguid ja väheneb väsimus.

2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist

Tremfya't ei tohi kasutada

- kui olete guselkumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arstiga;
- kui teil on aktiivne infektsioon, kaasa arvatud aktiivne tuberkuloos.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremfya kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate infektsioonivastast ravi;
- kui teil on infektsioon, mis ei taandu või kipub korduma;
- kui teil on tuberkuloos või teil on olnud lähedane kontakt kellegagi, kellel on tuberkuloos;
- kui te arvate, et teil võib olla infektsioon või teil on infektsiooni sümptomid (vt allpool lõik „Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes“);
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil on vaja teha vaktsineerimine ravi ajal Tremfya'ga. Lastele tuleb kõik eakohased vaktsineerimised teha enne Tremfya'ga ravi alustamist.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne kui alustate Tremfya kasutamist ja Tremfya kasutamise ajal võib teil olla vaja anda vereproove, nii nagu arsti poolt ette nähtud, et kontrollida, kas teil on suurenenud maksaensüümide aktiivsus. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine võib esineda sagedamini patsientidel, kes saavad Tremfya't iga 4 nädala järel, võrreldes patsientidega, kes saavad Tremfya't iga 8 nädala järel (vt „Kuidas Tremfya't kasutada“ lõigus 3).

Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes

Tremfya võib potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud allergilised reaktsioonid ja infektsioonid. Tremfya kasutamise ajal peate te olema tähelepanelik, et märgata nendele seisunditele viitavaid nähtusid.

Infektsiooni nähtudeks või sümptomiteks võivad olla palavik või gripilaadsed sümptomid; lihasevalu; köha; hingeldus; põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedam urineerimine; veri rögas (limas); kaalulangus; kõhulahtisus või kõhuvalu; kuum, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, mis erinevad teie psoriaasikolletest.

Tremfya kasutamisel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Sümptomite hulka võivad kuuluda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, joobnud tunne või pearinglus või nõgestõbi (vt „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige **kohe** arstiabi, kui te märkate mis tahes nähtusi, mis viitavad võimalikule tõsisele allergilisele reaktsioonile või infektsioonile.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit alla 6-aastastele naastulise psoriaasiga lastele ega alla 18-aastastele psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi või Crohni tõvega noorukitele, sest seda ei ole neis vanuserühmades uuritud.

Muud ravimid ja Tremfya

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil on kavas teha vaktsineerimine. Tremfya kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).

Rasedus ja imetamine

- Tremfya't ei tohi kasutada raseduse ajal, sest selle ravimi mõju rasedatele naistele ei ole teada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis on teil soovitatav vältida rasestumist ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Tremfya kasutamise ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast Tremfya viimase annuse manustamist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Te peate koos arstiga otsustama, kas te imetate või kasutate Tremfya't.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremfya tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tremfya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tremfya't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Tremfya't teile manustatakse ja kui kaua

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Tremfya't kasutama.

Naastuline psoriaas

Täiskasvanud:

- Annus on 100 mg (1 süstli sisu), mis manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Lapsed:

- Lastel kehakaaluga 40 kg või enam on annus 100 mg (1 süstli sisu), mis manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Lastele kehakaaluga alla 40 kg on saadaval 45 mg/0,45 ml pen-süstel.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Psoriaatiline artriit

- Annus on 100 mg (1 süstli sisu), mis manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel. Mõnele patsientidele võidakse pärast esimest annust manustada Tremfya't iga 4 nädala järel. Teie arst otsustab, kui tihti te võite Tremfya't saada.

Haavandiline koliit

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Crohni tõbi

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Te võite koos arstiga otsustada, et süstite Tremfya't endale ise. Sel juhul saate Tremfya süstimiseks asjakohase väljaõppe. Rääkige oma arsti või meditsiiniõdega, kui teil on mis tahes küsimusi seoses ravimi iseendale süstimisega. On tähtis, et te ei prooviks ravimit endale ise süstida enne, kui olete saanud väljaõppe oma arsti või meditsiiniõde juhendamisel.

Alla 18-aastased lapsed ei tohi Tremfya't ise endale süstida. Arst võib otsustada, et Tremfya't võib teile süstida teie hooldaja pärast Tremfya süstimiseks sobiva väljaõppe saamist.

Et saada täpsemaid juhiseid Tremfya kasutamiseks, lugege enne ravimi kasutamist hoolikalt infolehte „Kasutusjuhend“, mis on ravimi karbis kaasas.

Kui te kasutate Tremfya't rohkem, kui ette nähtud

Kui teile on manustatud Tremfya't rohkem kui ette nähtud või kui te saite annuse varem kui määratud, teatage sellest oma arstile.

Kui te unustate Tremfya't kasutada

Kui te olete unustanud Tremfya annuse süstimata, teatage sellest oma arstile.

Kui te lõpetate Tremfya kasutamise

Ärge lõpetage Tremfya kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravi, võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Võimalik tõsine allergiline reaktsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) – nähtudeks või sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kurgu paistetus;
- tugev nahasügelus punetava lööbe või kõrgenenud külmudega;
- joobnud tunne, madal vererõhk või pearinglus.

Muud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla kerged kuni mõõdukad. Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub raskeks, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede infektsioonid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- liigesevalu (artralgia);
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nahalööve;
- punetus, ärritus või valu süstekohal.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse neutrofiilideks, arvu vähenemine;
- *herpes simplex* infektsioonid;
- naha seeninfektsioon, näiteks varvaste vahel (nt „sportlase jalg“ ehk jalaseen);
- kõhugriip (gastroenteriit);
- nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremfya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli etiketil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et ravim on hägune või selle värvus on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi. Enne kasutamist võtke karp külmkapist välja ja hoides süstlit karbis oodake 30 minutit, lastes sellel soojeneda toatemperatuurini.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremfya sisaldab

- Toimeaine on guselkumab. Üks süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Tremfya sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Tremfya välja näeb ja pakendi sisu

Tremfya on selge värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik). See on saadaval pakendites, milles on üks süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 karpi, kummaski 1 süstel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Kasutusjuhend
Tremfya
100 mg süstel**



SEADE ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS

Tähtis

Kui arst otsustab, et teie ise või teie hooldaja saate iseseisvalt kodus Tremfya süstimisega hakkama, peate enne, kui proovite süstida, saama vajaliku koolituse Tremfya õigesti ettevalmistamiseks ja süstimiseks. Ärge proovige ennast ise süstida enne, kui arst on teile näidanud, kuidas õigesti süstida. Lastele peab Tremfya't manustama arst või meditsiiniõde või hooldaja, kellele arst on näidanud, kuidas õigesti süstida.

Palun lugege käesolev kasutusjuhend läbi enne Tremfya süstli kasutamist ja iga kord, kui saate uue süstli, sest selles võib olla uut teavet. Käesolev juhend ei asenda arstiga oma haigusest või ravist rääkimist. Palun lugege hoolikalt läbi ka „Pakendi infoleht“, enne kui alustate ravimi manustamist ning rääkige oma arsti või meditsiiniõdega kõigist küsimustest, mis teil võivad tekkida.

Tremfya süstel on mõeldud ravimi süstimiseks naha alla, mitte lihasesse või veeni. Pärast süstet tõmbub nõel tagasi seadme korpusesse ja lukustub.



Teave säilitamise kohta

Hoida külmkapis temperatuuril 2° kuni 8°C. **Mitte** lasta külmuda.

Hoidke oma süstlit originaalkarbis, valguse ja füüsiliste kahjustuste eest kaitstult.

Hoidke Tremfya't ja kõiki teisi ravimeid laste eest kättesaamatus kohas.

Süstlit ei tohi kunagi loksutada.

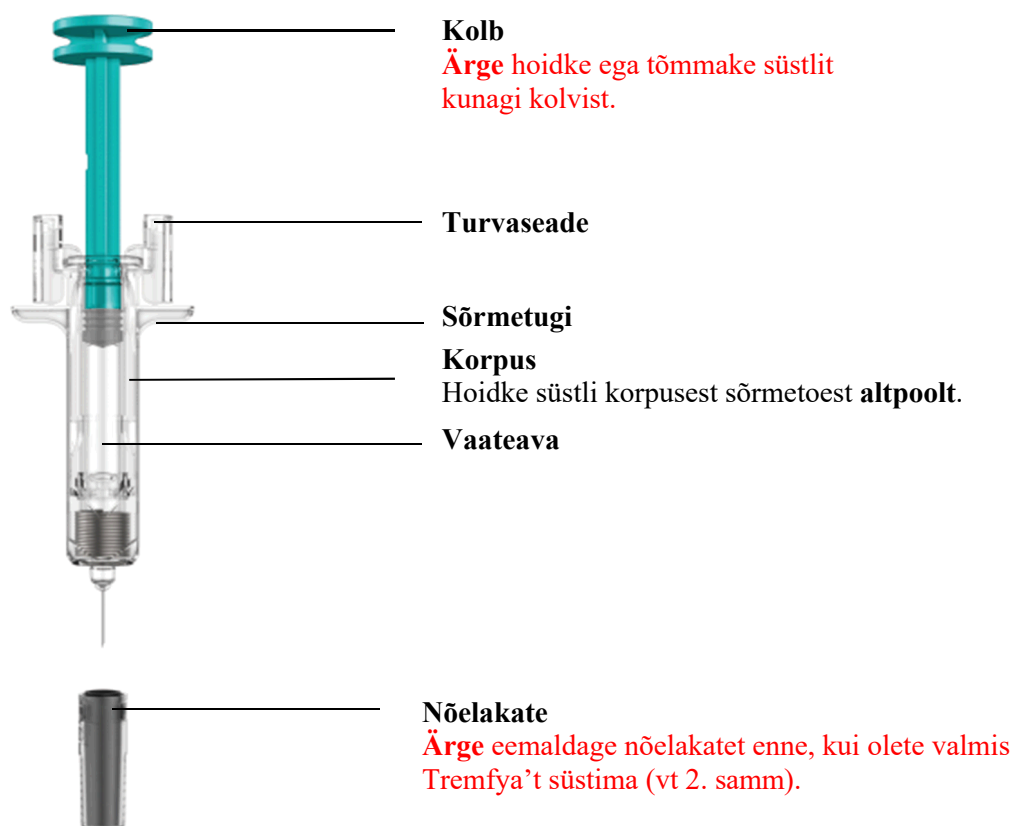


Kas vajate abi?

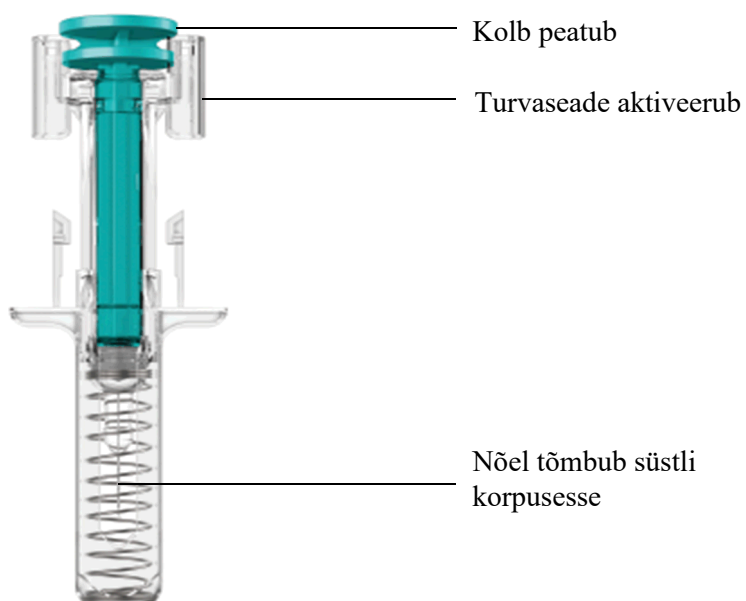
Helistage oma arstile ja rääkige temaga kõigist küsimustest, mis teil on tekkinud. Lisateabe saamiseks või tagasiside andmiseks võite pöörduda müügiloa hoidja kohaliku esindaja (kontaktandmed on pakendi infolehel) poole.

Süstli ülevaatlük joonis

Enne süstimist



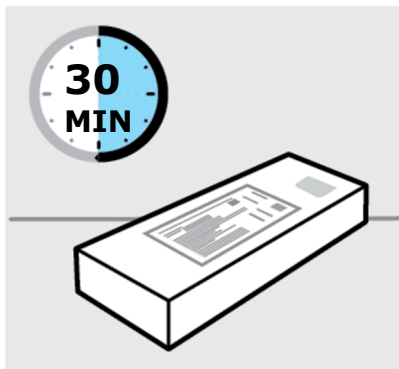
Pärast süstimist



Te vajate järgmisi vahendeid:

- **1 alkoholiga immutatud lapike**
- **1 vati- või marlitampoon**
- **1 plaaster**
- **1 teravate esemete konteiner (vt 3. samm)**

1. Süste ettevalmistamine



Kontrollige karpi

Võtke süstli karp külmkapist välja.

Jätke süstel karpi ja enne kasutamist laske sellel seista toatemperatuuril tasasel aluspinnal **vähemalt 30 minutit**.

Ärge soojendage süstlit mingil muul viisil.

Kontrollige karbi tagaküljelt **kõlblikkusaega** („Kõlblik kuni“).

Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Ärge süstige ravimit, kui karbil olevad perforatsioonijooned on lahti rebenenud.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus süstel.



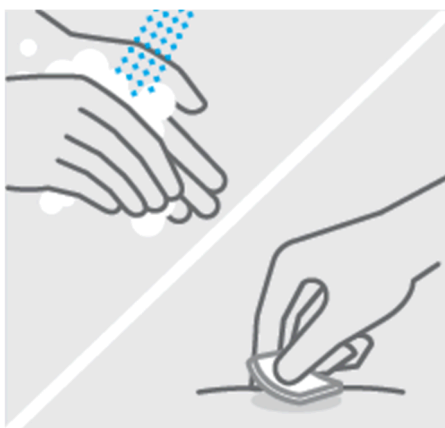
Valige süstekoht

Valige süstimiseks üks järgmistest piirkondadest:

- **reie esikülg** (soovitav);
- alakõht; **süstida ei tohi** naba ümbrusesse lähemale kui 5 sentimeetrit nabast.
- õlavarre tagakülg (kui süste teeb hooldaja).

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav, ketendav või kõva.

Ärge süstige kohtadesse, kus on haava- või venitusarmid.

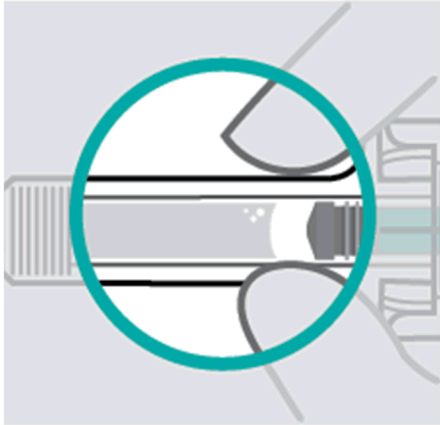


Puhastage süstekoht

Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.

Puhastage valitud süstekoht alkoholiga immutatud lapikesega ja laske kuivada.

Ärge puudutage ega soojendage süstekohta ega puhuge sellele pärast seda, kui olete süstekoha puhastanud.



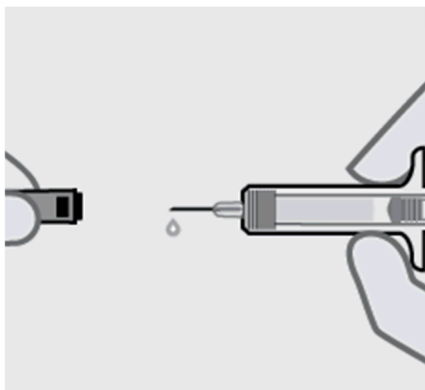
Kontrollige vedelikku

Võtke süstel karbist välja.

Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema värvitu kuni helekollane ja võib sisaldada väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Samuti võite näha ühte või mitut õhumullikest. See on normaalne.

Ärge süstige ravimit, kui vedelik on hägune või selle värv on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi. Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus süstel.

2. Süstige Tremfya süstliga



Eemaldage nõelakate

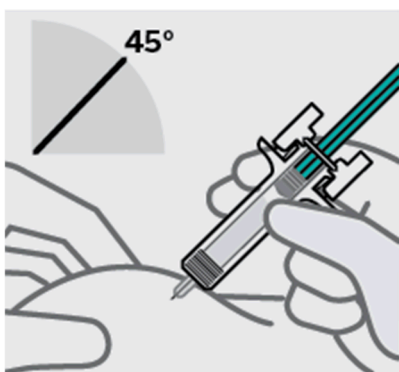
Hoidke süstlit korpusest ja tõmmake nõelakate otse nõelalt ära. Nõela tipus võib olla vedelikutilk.

Süstige ravim 5 minuti jooksul alates nõelakatte eemaldamisest.

Ärge pange nõelakatet tagasi, sest see võib nõela kahjustada.

Ärge puudutage nõela ega laske nõelal puutuda millegi vastu.

Ärge kasutage Tremfya süstlit, kui see on maha kukkunud. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus süstel.



Võtke süstel sõrmede vahele ja lükake nõel naha sisse

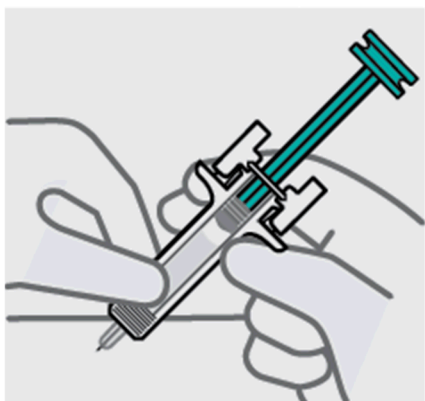
Hoidke süstlit pöidla, nimetis- ja keskmise sõrmega **täpselt sõrmetoe alt**, nagu on näidatud joonisel.

Ärge puudutage kolbi ega sõrmetoest ülevalpool olevat osa, sest sedasi võite aktiveerida nõela turvaseadme.

Teise käega pigistage süstekohas nahk volti. Seadke süstel naha suhtes ligikaudu 45-kraadise nurga alla.

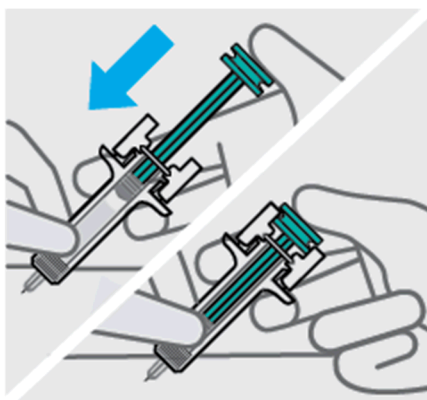
On tähtis, et haaraksite nahavoldi pigistamisel piisavalt palju nahka, et **süstida ravimit naha alla**, mitte lihasesse.

Sisestage nõel kiire viskesarnase liigutusega.



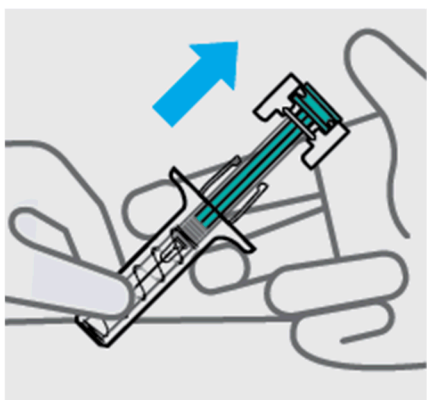
Vabastage nahavolt ja võtke kinni süstli korpusest

Vaba käega haarake süstli korpusest.



Lükake kolbi edasi

Pange teise käe põial kolvi otsale ja lükake kolb **kogu pikkuses süstlisse, kuni see peatub.**



Laske kolb lahti

Turvaseade tõmbab nõela nahast välja ning katab nõela ja lukustab selle süstli korpusesse.

3. Pärast süstimist

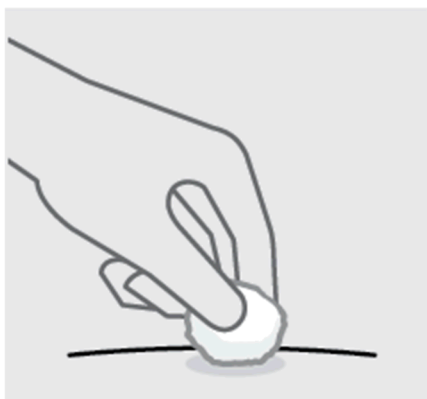


Visake kasutatud süstel minema

Visake kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse.

Ärge visake oma süstlit olmeprügi hulka.

Täis saanud konteineri äraviskamisel juhinduge kindlasti oma arstilt või meditsiiniõelt saadud juhistest.



Kontrollige süstekohta

Süstekohal võib olla veidi verd või vedelikku. Avaldage nahale vati- või marlipadjakesega survet, kuni veritsus on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta.

Vajadusel katke süstekoht plaastriga.

Teie süste on nüüd tehtud!

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tremfya, 100 mg OnePress süstelahus pen-süstlis guselkumab (*guselkumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist
3. Kuidas Tremfya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremfya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse

Tremfya sisaldab toimeainena guselkumabi, mis on teatud tüüpi valk – monoklonaalne antikeha.

See ravim blokeerib valgu IL-23 aktiivsust, selle tase on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega inimestel suurenenud.

Naastuline psoriaas

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi (naha ja küünte põletikuline haigus) raviks täiskasvanutel.

Tremfya võib parandada naha seisundit ja küünte välimust ning vähendada sümptomeid, nagu naha ketendus, kõõm, helbed, sügelus, valu ja põletustunne.

Psoriaatiline artriit

Tremfya't kasutatakse psoriaatilise artriidi (liigeste põletikuline haigus, millega tihti kaasneb naastuline psoriaas) raviks. Kui teil on psoriaatiline artriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi või talumatuse korral, manustatakse teile Tremfya't, et vähendada haiguse nähtusid ja sümptomeid. Tremfya't saab kasutada eraldi või koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

Tremfya kasutamine psoriaatilise artriidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, aeglustab liigeskõhre ja liigest ümbritseva luu kahjustust ja parandab teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid.

Haavandiline koliit

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine haavandilise koliidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, sh verist väljaheidet, roojamispakitsust ning roojamiste arvu, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed parandavad teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid ja vähendavad väsimust.

Crohni tõbi

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske Crohni tõve (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine Crohni tõve korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, nagu kõhulahtisus, kõhuvalu ja soole limaskesta põletik. Seeläbi paraneb teie võimekus teha tavalisi igapäevaseid toiminguid ja väheneb väsimus.

2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist

Tremfya't ei tohi kasutada

- kui olete guselkumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arstiga;
- kui teil on aktiivne infektsioon, kaasa arvatud aktiivne tuberkuloos.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremfya kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate infektsioonivastast ravi;
- kui teil on infektsioon, mis ei taandu või kipub korduma;
- kui teil on tuberkuloos või teil on olnud lähedane kontakt kellegagi, kellel on tuberkuloos;
- kui te arvate, et teil võib olla infektsioon või teil on infektsiooni sümptomid (vt allpool lõik „Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes“);
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on vaja teha vaksineerimine ravi ajal Tremfya'ga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne kui alustate Tremfya kasutamist ja Tremfya kasutamise ajal võib teil olla vaja anda vereproove, nii nagu arsti poolt ette nähtud, et kontrollida, kas teil on suurenenud maksaensüümide aktiivsus. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine võib esineda sagedamini patsientidel, kes saavad Tremfya't iga 4 nädala järel, võrreldes patsientidega, kes saavad Tremfya't iga 8 nädala järel (vt „Kuidas Tremfya't kasutada“ lõigus 3).

Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes

Tremfya võib potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud allergilised reaktsioonid ja infektsioonid. Tremfya kasutamise ajal peate te olema tähelepanelik, et märgata nendele seisunditele viitavaid nähtusid.

Infektsiooni nähtudeks või sümptomiteks võivad olla palavik või gripilaadsed sümptomid; lihasevalud; köha; hingeldus; põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedam urineerimine; veri rögas (limas); kaalulangus; kõhulahtisus või kõhuvalu; kuum, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, mis erinevad teie psoriaasikolletest.

Tremfya kasutamisel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Sümptomite hulka võivad kuuluda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, joobnud tunne või pearinglus või nõgestõbi (vt „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige **kohe** arstiabi, kui te märkate mis tahes nähtusid, mis viitavad võimalikule tõsisele allergilisele reaktsioonile või infektsioonile.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Tremfya

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil on kavas teha vaktsineerimine. Tremfya kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).

Rasedus ja imetamine

- Tremfya't ei tohi kasutada raseduse ajal, sest selle ravimi mõju rasedatele naistele ei ole teada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis on teil soovitatav vältida rasestumist ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Tremfya kasutamise ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast Tremfya viimase annuse manustamist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Te peate koos arstiga otsustama, kas te imetate või kasutate Tremfya't.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremfya tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tremfya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tremfya't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Tremfya't teile manustatakse ja kui kaua

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Tremfya't kasutama.

Naastuline psoriaas

- Annus on 100 mg (1 pen-süstli sisu), mis manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Psoriaatiline artriit

- Annus on 100 mg (1 pen-süstli sisu), mis manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel. Mõnede patsientidele võidakse pärast esimest annust manustada Tremfya't iga 4 nädala järel. Teie arst otsustab, kui tihti te võite Tremfya't saada.

Haavandiline koliit

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Crohni tõbi**Ravi alustamine:**

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Te võite koos arstiga otsustada, et süstite Tremfya't endale ise. Sel juhul saate Tremfya süstimiseks asjakohase väljaõppe. Rääkige oma arsti või meditsiiniõdega, kui teil on mis tahes küsimusi seoses ravimi iseendale süstimisega. On tähtis, et te ei prooviks ravimit endale ise süstida enne, kui olete saanud väljaõppe oma arsti või meditsiiniõde juhendamisel.

Et saada täpsemaid juhiseid Tremfya kasutamiseks, lugege enne ravimi kasutamist hoolikalt infolehte „Kasutusjuhend“, mis on ravimi karbis kaasas.

Kui te kasutate Tremfya't rohkem, kui ette nähtud

Kui teile on manustatud Tremfya't rohkem kui ette nähtud või kui te saite annuse varem kui määratud, teatage sellest oma arstile.

Kui te unustate Tremfya't kasutada

Kui te olete unustanud Tremfya annuse süstimata, teatage sellest oma arstile.

Kui te lõpetate Tremfya kasutamise

Ärge lõpetage Tremfya kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravi, võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Võimalik tõsine allergiline reaktsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) – nähtudeks või sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kurgu paistetus;
- tugev nahasügelus punetava lööbe või kõrgenenud külmudega;
- joobnud tunne, madal vererõhk või pearinglus.

Muud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla kerged kuni mõõdukad. Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub raskeks, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede infektsioonid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- liigesevalu (artralgia);
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nahalööve;
- punetus, ärritus või valu süstekohal.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse neutrofiilideks, arvu vähenemine;
- *herpes simplex* infektsioonid;
- naha seeninfektsioon, näiteks varvaste vahel (nt „sportlase jalg“ ehk jalaseen);
- kõhugriip (gastroenteriit);
- nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremfya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et ravim on hägune või selle värvus on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi. Enne kasutamist võtke karp külmkapist välja ja hoides pen-süstlit karbis, oodake 30 minutit, lastes sellel soojeneda toatemperatuurini.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremfya sisaldab

- Toimeaine on guselkumab. Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Tremfya sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Tremfya välja näeb ja pakendi sisu

Tremfya on selge värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik). See on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 karpi, kummaski 1 pen-süstel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

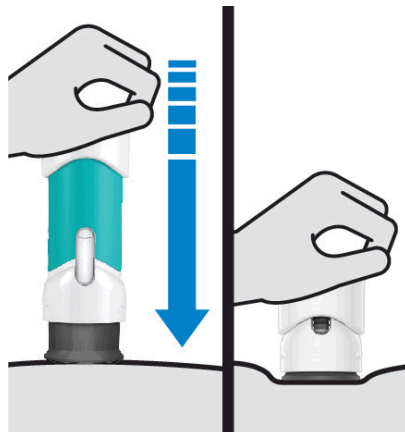
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Kasutusjuhend
Tremfya
100 mg OnePress pen-süstel**



SEADE ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS

Tähtis

Kui arst otsustab, et teie ise või teie hooldaja saate iseseisvalt kodus Tremfya süstimisega hakkama, peate enne, kui proovite süstida, saada vajaliku koolituse Tremfya õigesti ettevalmistamiseks ja pen-süstliga süstimiseks.

Palun lugege käesolev kasutusjuhend läbi enne Tremfya pen-süstli kasutamist ja iga kord, kui saate uue pen-süstli, sest selles võib olla uut teavet. Käesolev juhend ei asenda arstiga oma haigusest või ravist rääkimist.

Palun lugege hoolikalt läbi ka „Pakendi infoleht“, enne kui alustate ravimi manustamist ning rääkige oma arsti või meditsiiniõega kõigist küsimustest, mis teil võivad tekkida.

**Süstimise ajal suruge käepide kogu pikkuses alla, kuni roheline korpus ei ole enam nähtav, et süstida kogu annus.
Süstimise ajal ÄRGE TÕSTKE PEN-SÜSTLIT NAHALT ÜLES. Seda tehes pen-süstel lukustub ja te ei saa kogu annust.**



Teave säilitamise kohta

Hoida külmkapis temperatuuril 2° kuni 8°C.

Mitte lasta külmuda.

Pen-süstlit **ei tohi** kunagi loksutada.

Hoidke oma pen-süstlit originaalkarbis, valguse ja füüsiliste kahjustuste eest kaitstult.

Hoidke Tremfya't ja kõiki teisi ravimeid laste eest kättesaamatus kohas.



Kas vajate abi?

Helistage oma arstile ja rääkige temaga kõigist küsimustest, mis teil on tekkinud. Lisateabe saamiseks või tagasiside andmiseks võite pöörduda müügiloo hoidja kohaliku esindaja (kontaktandmed on pakendi infolehel) poole.

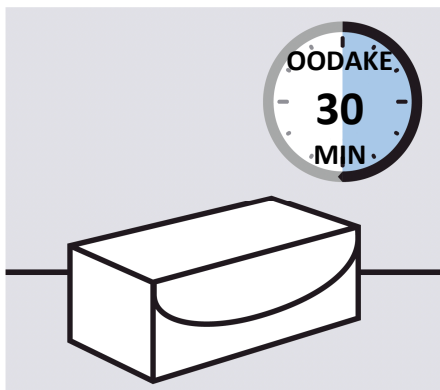
Pen-süstli ülevaatlük joonis



Te vajate järgmisi vahendeid:

- 1 alkoholiga immutatud lapike
- 1 vati- või marlitampoon
- 1 plaaster
- 1 teravate esemete konteiner (vt 3. samm)

1. Süste ettevalmistamine

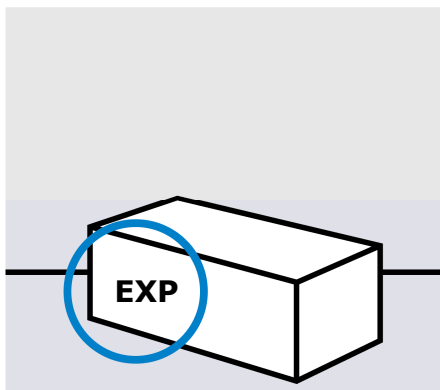


Kontrollige karpi ja laske Tremfya'l soojeneda toatemperatuurini

Võtke pen-süstli karp külmkapist välja.

Jätke pen-süstel karpi ja enne kasutamist laske sellel seista toatemperatuuril tasasel aluspinnal **ligikaudu 30 minutit**.

Ärge soojendage pen-süstlit mingil muul viisil.



Kontrollige karbilt kõlblikkusaega („EXP“).

Ärge kasutage ravimit, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Ärge süstige ravimit, kui karbi kinnitus on lahti rebenenud.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.

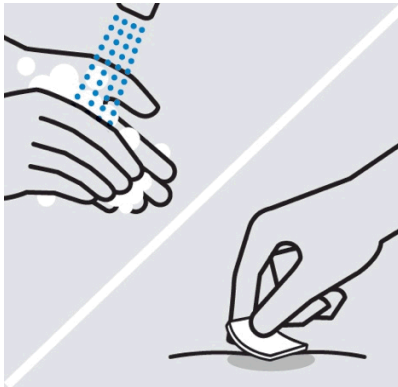


Valige süstekoht

Valige süstimiseks üks järgmistest piirkondadest:

- **reie esikülg** (soovitav);
- alakõht; **süstida ei tohi** naba ümbrusesse lähemale kui 5 sentimeetrit nabast.
- õlavarre tagakülg (kui süste teeb hooldaja).

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav, ketendav või kõva või kus on haava- või venitusarmid.



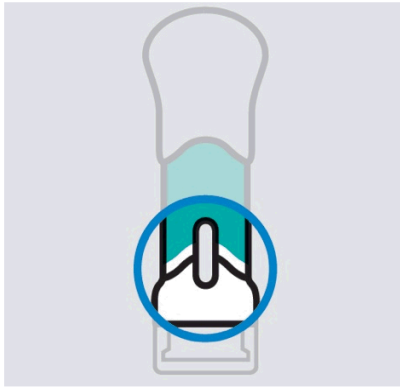
Peske käed

Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.

Puhastage süstekoht

Puhastage valitud süstekoht alkoholiga immutatud lapikesega ja laske kuivada.

Ärge puudutage ega soojendage süstekohta ega puhuge sellele pärast seda, kui olete süstekoha puhastanud.

**Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku**

Võtke pen-süstel karbist välja.

Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema värvitu kuni helekollane ja võib sisaldada väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Samuti võite näha ühte või mitut õhumullikest.

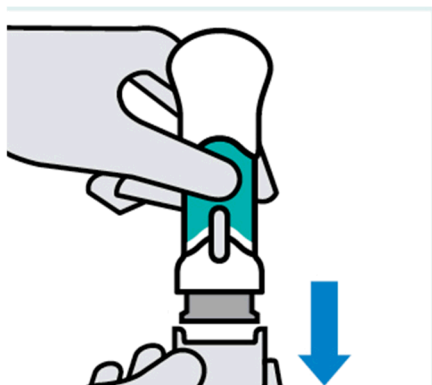
See on normaalne.

Ärge süstige ravimit, kui vedelik on:

- hägune või
- selle värv on muutunud või
- selles on suuri nähtavaid osakesi.

Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.

2. Süstige Tremfya pen-süstliga



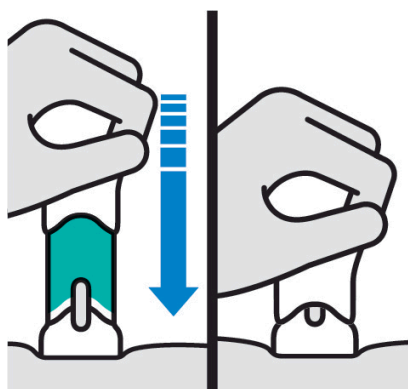
Kui olete valmis süstima, tõmmake ära põhjakork

Pärast korki eemaldamist hoiduge kätega nõelapiiraja puutumisest. Mõne tilga vedeliku ilmumine on normaalne.

Süstige ravim 5 minuti jooksul pärast korki eemaldamist.

Ärge pange korki tagasi. See võib nõela rikkuda.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on pärast korki eemaldamist maha kukkunud. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



Asetage pen-süstel otse nahale

Suruge käepide kogu pikkuses alla, kuni roheline korpus ei ole enam nähtav

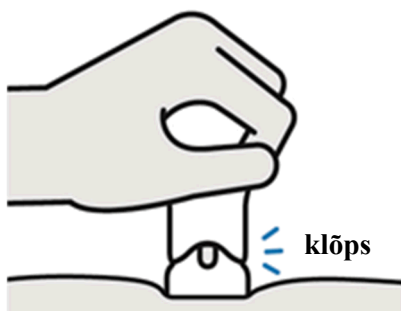
SÜSTIMISE AJAL ÄRGE TÕSTKE PEN-SÜSTLIT NAHALT ÜLES!

Seda tehes nõelapiiraja lukustub, nähtavale ilmub kollane triip ja te ei saa kogu annust.

Kui süstimine algab, võite te kuulda klõpsu. Jätkake surumist.

Kui tunnete vastupanu, jätkake surumist. See on normaalne.

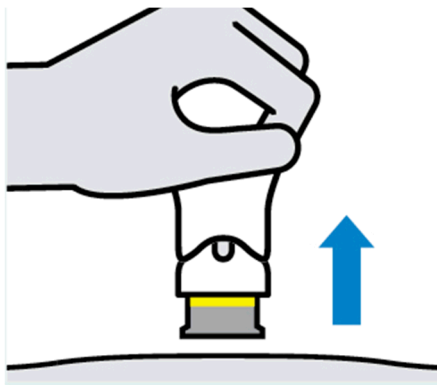
Surumise ajal toimub ravimi süstimine. Tehke seda kiirusel, mis on teie jaoks mugav.



Veenduge, et süstimine on lõppenud

Süstimine on lõppenud, kui:

- **roheline korpus ei ole enam nähtav**
- te ei saa käepidet enam rohkem alla vajutada
- te võite kuulda klõpsu



Tõstke pen-süstel otse üles

Kollane triip näitab, et nõelapiiraja on lukustunud.

3. Pärast süstimist



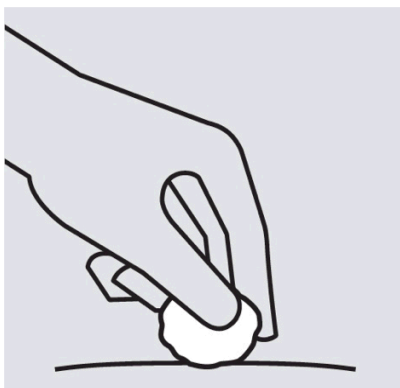
Visake kasutatud pen-süstel minema

Visake kasutatud pen-süstel teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist.

Täis saanud konteineri äraviskamisel juhinduge kindlasti oma arstilt või meditsiiniõelt saadud juhistest.

Ärge visake oma pen-süstlit olmejäätmete hulka.

Ärge kasutage oma kasutatud teravate esemete konteinerit korduvalt.



Kontrollige süstekohta

Süstekohal võib olla veidi verd või vedelikku. Avaldage nahale vati- või marlipadjakesega survet, kuni veritsus on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta.

Vajadusel katke süstekoht plaastriga.

Teie süste on nüüd tehtud!

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tremfya, 100 mg PushPen süstelahus pen-süstlis guselkumab (*guselkumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist
3. Kuidas Tremfya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremfya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse

Tremfya sisaldab toimeainena guselkumabi, mis on teatud tüüpi valk – monoklonaalne antikeha.

See ravim blokeerib valgu IL-23 aktiivsust, selle tase on psoriaasi, psoriaatilise artriidi, haavandilise koliidi ja Crohni tõvega inimestel suurenenud.

Naastuline psoriaas

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi (naha ja küünte põletikuline haigus) raviks täiskasvanutel.

Tremfya võib parandada naha seisundit ja küünte välimust ning vähendada sümptomeid, nagu naha ketendus, kõõm, helbed, sügelus, valu ja põletustunne.

Psoriaatiline artriit

Tremfya't kasutatakse psoriaatilise artriidi (liigeste põletikuline haigus, millega tihti kaasneb naastuline psoriaas) raviks. Kui teil on psoriaatiline artriit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu nendele ravimitele piisavalt hästi või talumatuse korral, manustatakse teile Tremfya't, et vähendada haiguse nähtusid ja sümptomeid. Tremfya't saab kasutada eraldi või koos teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks.

Tremfya kasutamine psoriaatilise artriidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, aeglustab liigeskõhre ja liigest ümbritseva luu kahjustust ja parandab teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid.

Haavandiline koliit

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine haavandilise koliidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, sh verist väljaheidet, roojamisepakitsust ning roojamiste arvu, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed parandavad teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid ja vähendavad väsimust.

Crohni tõbi

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske Crohni tõve (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine Crohni tõve korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, nagu kõhulahtisus, kõhuvalu ja soole limaskesta põletik. Seeläbi paraneb teie võimekus teha tavalisi igapäevaseid toiminguid ja väheneb väsimus.

2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist

Tremfya't ei tohi kasutada

- kui olete guselkumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arstiga;
- kui teil on aktiivne infektsioon, kaasa arvatud aktiivne tuberkuloos.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremfya kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate infektsioonivastast ravi;
- kui teil on infektsioon, mis ei taandu või kipub korduma;
- kui teil on tuberkuloos või teil on olnud lähedane kontakt kellegagi, kellel on tuberkuloos;
- kui te arvate, et teil võib olla infektsioon või teil on infektsiooni sümptomid (vt allpool lõik „Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes“);
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on vaja teha vaksineerimine ravi ajal Tremfya'ga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne kui alustate Tremfya kasutamist ja Tremfya kasutamise ajal võib teil olla vaja anda vereproove, nii nagu arsti poolt ette nähtud, et kontrollida, kas teil on suurenenud maksaensüümide aktiivsus. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine võib esineda sagedamini patsientidel, kes saavad Tremfya't iga 4 nädala järel, võrreldes patsientidega, kes saavad Tremfya't iga 8 nädala järel (vt „Kuidas Tremfya't kasutada“ lõigus 3).

Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes

Tremfya võib potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud allergilised reaktsioonid ja infektsioonid. Tremfya kasutamise ajal peate te olema tähelepanelik, et märgata nendele seisunditele viitavaid nähtusid.

Infektsiooni nähtudeks või sümptomiteks võivad olla palavik või gripilaadsed sümptomid; lihasevalud; köha; hingeldus; põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedam urineerimine; veri rögas (limas); kaalulangus; kõhulahtisus või kõhuvalu; kuum, punetav või valulik nahk või haavandid kehal, mis erinevad teie psoriaasikolletest.

Tremfya kasutamisel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Sümptomite hulka võivad kuuluda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, joobnud tunne või pearinglus või nõgestõbi (vt „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige **kohe** arstiabi, kui te märkate mis tahes nähtusid, mis viitavad võimalikule tõsisele allergilisele reaktsioonile või infektsioonile.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Tremfya

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil on kavas teha vaktsineerimine. Tremfya kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).

Rasedus ja imetamine

- Tremfya't ei tohi kasutada raseduse ajal, sest selle ravimi mõju rasedatele naistele ei ole teada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis on teil soovitatav vältida rasestumist ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Tremfya kasutamise ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast Tremfya viimase annuse manustamist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Te peate koos arstiga otsustama, kas te imetate või kasutate Tremfya't.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremfya tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tremfya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tremfya't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Tremfya't teile manustatakse ja kui kaua

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Tremfya't kasutama.

Naastuline psoriaas

- Annus on 100 mg (1 pen-süstli sisu), mis manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Psoriaatiline artriit

- Annus on 100 mg (1 pen-süstli sisu), mis manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanne süste). Selle süstib teile arst või meditsiiniõde.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädalat hiljem ning edaspidi iga 8 nädala järel. Mõnede patsientidele võidakse pärast esimest annust manustada Tremfya't iga 4 nädala järel. Teie arst otsustab, kui tihti te võite Tremfya't saada.

Haavandiline koliit

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Crohni tõbi**Ravi alustamine:**

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Te võite koos arstiga otsustada, et süstite Tremfya't endale ise. Sel juhul saate Tremfya süstimiseks asjakohase väljaõppe. Rääkige oma arsti või meditsiiniõdega, kui teil on mis tahes küsimusi seoses ravimi iseendale süstimisega. On tähtis, et te ei prooviks ravimit endale ise süstida enne, kui olete saanud väljaõppe oma arsti või meditsiiniõde juhendamisel.

Et saada täpsemaid juhiseid Tremfya kasutamiseks, lugege enne ravimi kasutamist hoolikalt infolehte „Kasutusjuhend“, mis on ravimi karbis kaasas.

Kui te kasutate Tremfya't rohkem, kui ette nähtud

Kui teile on manustatud Tremfya't rohkem kui ette nähtud või kui te saite annuse varem kui määratud, teatage sellest oma arstile.

Kui te unustate Tremfya't kasutada

Kui te olete unustanud Tremfya annuse süstimata, teatage sellest oma arstile.

Kui te lõpetate Tremfya kasutamise

Ärge lõpetage Tremfya kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravi, võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Võimalik tõsine allergiline reaktsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) – nähtudeks või sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kurgu paistetus;
- tugev nahasügelus punetava lööbe või kõrgenenud külmudega;
- joobnud tunne, madal vererõhk või pearinglus.

Muud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla kerged kuni mõõdukad. Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub raskeks, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede infektsioonid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- liigesevalu (artralgia);
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nahalööve;
- punetus, ärritus või valu süstekohal.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse neutrofiilideks, arvu vähenemine;
- *herpes simplex* infektsioonid;
- naha seeninfektsioon, näiteks varvaste vahel (nt „sportlase jalg“ ehk jalaseen);
- kõhugriip (gastroenteriit);
- nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremfya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et ravim on hägune või selle värvus on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi. Enne kasutamist võtke karp külmkapist välja ja hoides pen-süstlit karbis, oodake 30 minutit, lastes sellel soojeneda toatemperatuurini.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremfya sisaldab

- Toimeaine on guselkumab. Üks pen-süstel sisaldab 100 mg guselkumabi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Tremfya sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Tremfya välja näeb ja pakendi sisu

Tremfya on selge värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik). See on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 karpi, kummaski 1 pen-süstel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

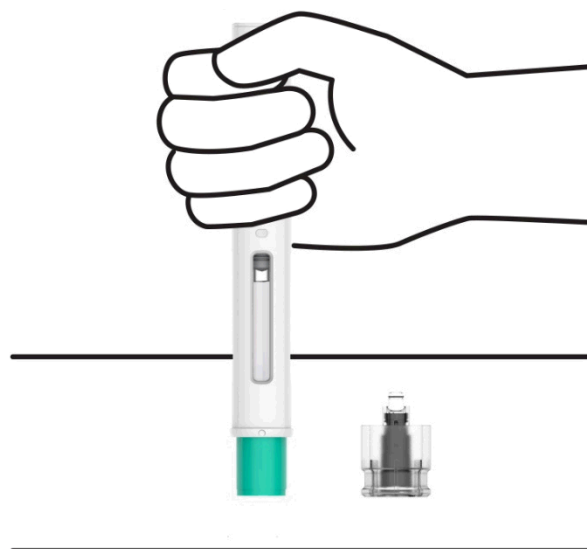
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Kasutusjuhend
Tremfya
100 mg PushPen pen-süstel**



SEADE ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS

Tähtis

Tremfya on saadaval ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis, mis sisaldab ühte 100 mg annust.

Kui arst otsustab, et teie ise või teie hooldaja saate iseseisvalt kodus Tremfya süstimisega hakkama, peate enne, kui proovite süstida, saama vajaliku koolituse Tremfya õigesti ettevalmistamiseks ja pen-süstliga süstimiseks.

Palun lugege käesolev kasutusjuhend läbi enne Tremfya pen-süstli kasutamist ja iga kord, kui saate uue pen-süstli, sest selles võib olla uut teavet. Käesolev juhend ei asenda arstiga oma haigusest või ravist rääkimist. Palun lugege hoolikalt läbi ka „Pakendi infoleht“, enne kui alustate ravimi süstimist, ning rääkige oma arsti või meditsiiniõega kõigist küsimustest, mis teil võivad tekkida.

Iga Tremfya pen-süstlit saab kasutada ainult ühe korra. Visake kasutatud pen-süstel pärast ühe annuse manustamist minema (vt 4. samm), isegi juhul kui sellesse on jäänud ravimit. Ärge kasutage Tremfya pen-süstlit korduvalt.



Teave säilitamise kohta

Hoida külmkapis temperatuuril 2° kuni 8°C.

Mitte lasta külmuda.

Ärge loksutage pen-süstlit.

Hoidke oma pen-süstlit originaalkarbis, valguse ja füüsiliste kahjustuste eest kaitstult.

Hoidke Tremfya't ja kõiki teisi ravimeid laste eest kättesaamatus kohas.

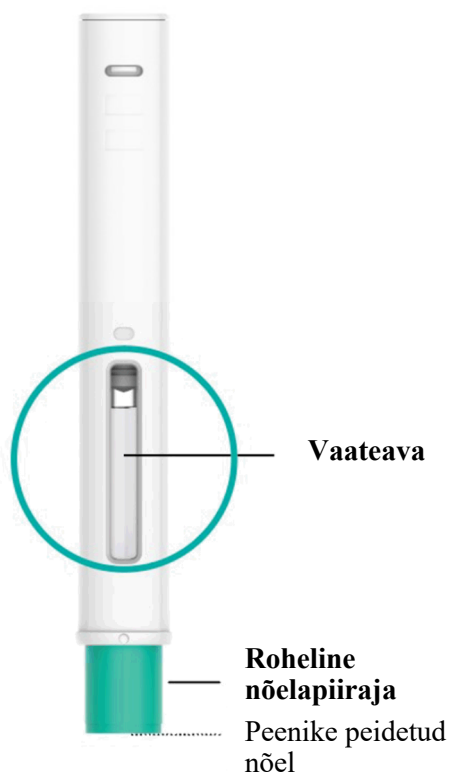


Kas vajate abi?

Helistage oma arstile ja rääkige temaga kõigist küsimustest, mis teil on tekkinud. Lisateabe saamiseks või tagasiside andmiseks võite pöörduda müügiloa hoidja kohaliku esindaja (kontaktandmed on pakendi infolehel) poole.

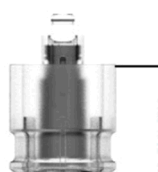
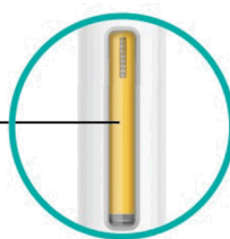
Pen-süstli ülevaatlük joonis

Enne kasutamist



Pärast kasutamist

Kollane kolvivars täidab vaateava



Kork
Ärge eemaldage enne, kui olete valmis süstima
(vt 3. samm)

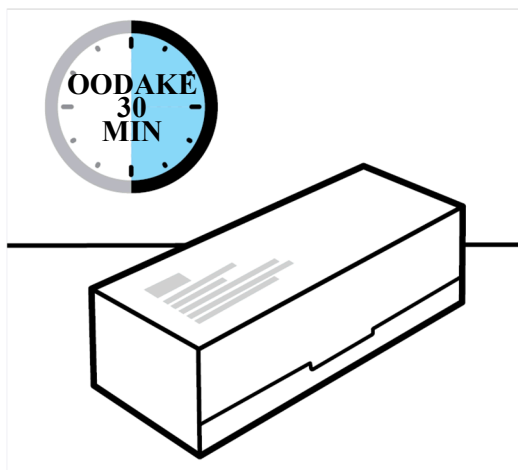
Te vajate järgmisi vahendeid:

- 1 pen-süstel

Ei ole karbis kaasas:

- Alkoholiga immutatud lapikesed
- Vati- või marlitampoonid
- Plaastrid
- Teravate esemete konteiner (vt 4. samm)

1. Valmistumine



Laske Tremfya'l soojeneda toatemperatuurini

Võtke karp külmkapist välja ja laske karbil enne kasutamist seista toatemperatuuril tasasel aluspinnal ligikaudu **30 minutit**.

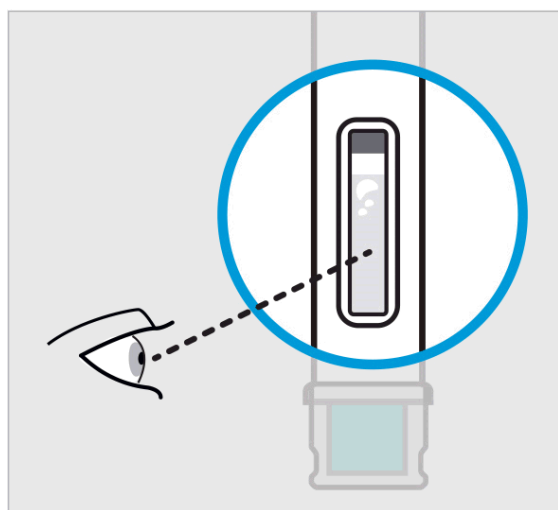
Ärge soojendage pen-süstlit mingil muul viisil.

Kontrollige karbilt **kõlblikkusaega („EXP“)**.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud või kui karbi kinnitus on katki.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.

2. Süste ettevalmistamine



Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema värvitu kuni helekollane

Võtke pen-süstel karbist välja.

Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema värvitu kuni helekollane ja võib sisaldada väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Võite näha ka õhumulle.

See on normaalne.

Ärge süstige ravimit, kui vedelik on:

- hägune või
- selle värv on muutunud või
- selles on suuri nähtavaid osakesi

Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.

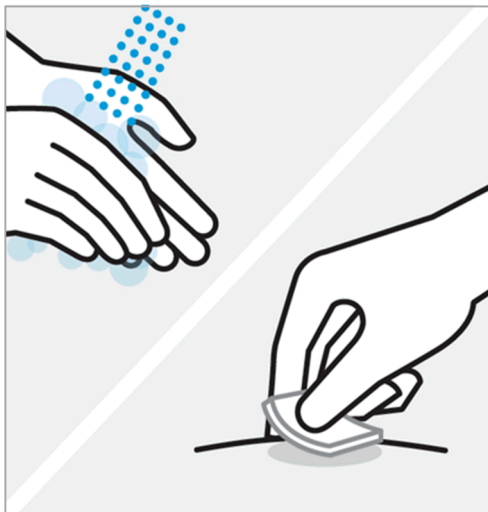


Valige süstekoht

Valige süstimiseks üks järgmistest piirkondadest:

- reie esikülg;
- alakõht; **süstida ei tohi** naba ümbrusesse lähemale kui 5 sentimeetrit nabast.
- õlavarre tagakülg (kui süste teeb hooldaja).

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav, ketendav, paksenenud või kõva. Vältige piirkondi, kus on haava- või venitusarmid.



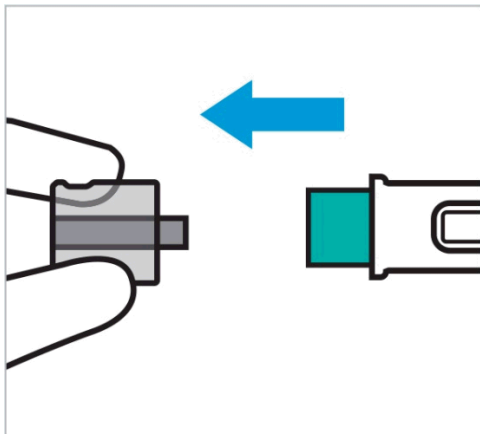
Peske käed ja puhastage süstekoht

Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.

Puhastage valitud süstekoht alkoholiga immutatud lapikesega ja laske kuivada.

Ärge puudutage ega soojendage süstekohta ega puhuge sellele pärast seda, kui olete süstekoha puhastanud.

3. Süstige Tremfya pen-süstliga



Eemaldage kork, kui olete valmis süstima

Ärge puudutage rohelist nõelapiirajat!

Seda tehes võib alata süstimine ja te ei saa oma annust.

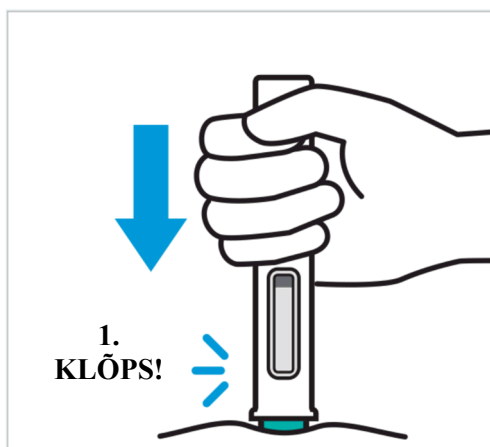
Tõmmake kork otsesuunas ära. Mõne tilga vedeliku nägemine on normaalne.

Süstige Tremfya 5 minuti jooksul pärast korki eemaldamist.

Ärge pange korki tagasi. See võib nõela rikkuda.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on pärast korki eemaldamist maha kukkunud.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



Asetage pen-süstel otse süstekohale, seejärel vajutage alla ja hoidke pen-süstlit paigal

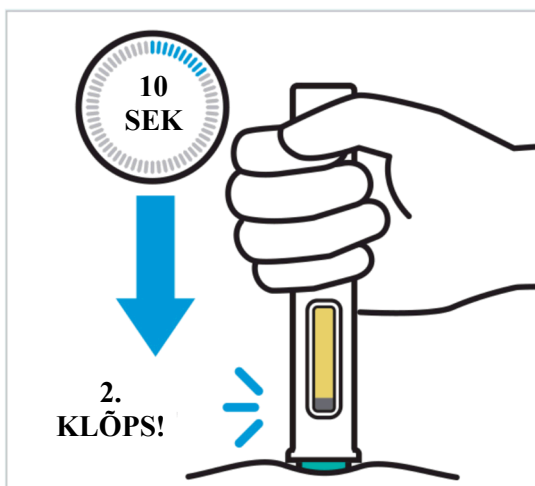
Süstimise ajal ärge tõstke pen-süstlit nahalt üles!

Seda tehes roheline nõelapiiraja lukustub ja te ei saa kogu annust.

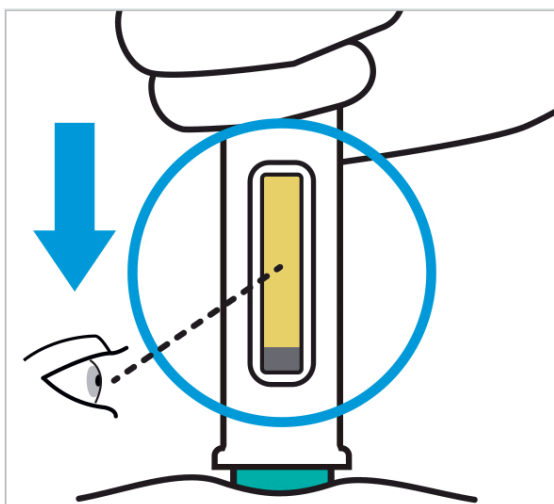
Asetage pen-süstel otse süstekohale, nii et roheline nõelapiiraja on vastu nahka ja vaateava on teie poole.

Vajutage pen-süstel alla ja hoidke seda naha vastas paigal.

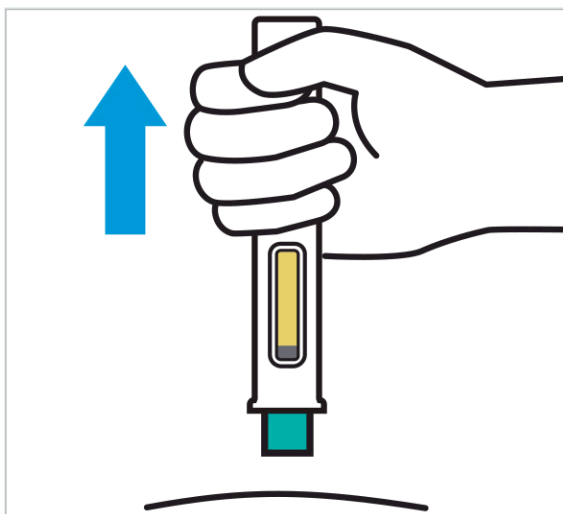
Kuulete esimest klõpsu.



Hoidke jätkuvalt pen-süstlit kindlalt naha vastas ligikaudu 10 sekundit, kuni kuulete teist klõpsu
Olete peaaegu lõpetanud.



Hoidke jätkuvalt pen-süstlit kindlalt naha vastas ja veenduge, et süstimine on lõppenud
Süstimine on lõppenud, kui kollane kolvivarras enam ei liigu ja täidab kogu vaateava.



Tõstke pen-süstel otse üles

4. Pärast süstimist



Kontrollige süstekohta

Süstekohal võib olla veidi verd või vedelikku. Avaldage nahale vati- või marlipadjakesega kerget survet, kuni veritsus on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel katke süstekoht plaastriga.

Teie süste on nüüd tehtud!



Visake kasutatud pen-süstel ja kork minema

Visake kasutatud pen-süstel ja kork kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse.

Täis saanud konteineri äraviskamisel juhinduge kindlasti oma arstilt või meditsiiniõelt saadud juhistest.

Ärge visake oma pen-süstlit olmejäätmete hulka.

Ärge kasutage oma kasutatud teravate esemete konteinerit korduvalt.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tremfya, 200 mg süstelahus süstlis guselkumab (*guselkumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist
3. Kuidas Tremfya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremfya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse

Tremfya sisaldab toimeainena guselkumabi, mis on teatud tüüpi valk – monoklonaalne antikeha.

See ravim blokeerib valgu IL-23 aktiivsust, selle tase on haavandilise koliidi ja Crohni tõvega inimestel suurenenud.

Haavandiline koliit

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine haavandilise koliidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, sh verist väljaheidet, roojamispakitsust ning roojamiste arvu, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed parandavad teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid ja vähendavad väsimust.

Crohni tõbi

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske Crohni tõve (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine Crohni tõve korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, nagu kõhulahtisus, kõhuvalu ja soole limaskesta põletik. Seeläbi paraneb teie võimekus teha tavalisi igapäevaseid toiminguid ja väheneb väsimus.

2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist

Tremfya't ei tohi kasutada

- kui olete guselkumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arstiga;
- kui teil on aktiivne infektsioon, kaasa arvatud aktiivne tuberkuloos.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremfya kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate infektsioonivastast ravi;
- kui teil on infektsioon, mis ei taandu või kipub korduma;
- kui teil on tuberkuloos või teil on olnud lähedane kontakt kellegagi, kellel on tuberkuloos;
- kui te arvate, et teil võib olla infektsioon või teil on infektsiooni sümptomid (vt allpool lõik „Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes“);
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on vaja teha vaksineerimine ravi ajal Tremfya’ga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne kui alustate Tremfya kasutamist ja Tremfya kasutamise ajal võib teil olla vaja anda vereproove, nii nagu arsti poolt ette nähtud, et kontrollida, kas teil on suurenenud maksaensüümide aktiivsus. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine võib esineda sagedamini patsientidel, kes saavad Tremfya’t iga 4 nädala järel, võrreldes patsientidega, kes saavad Tremfya’t iga 8 nädala järel (vt „Kuidas Tremfya’t kasutada“ lõigus 3).

Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes

Tremfya võib potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud allergilised reaktsioonid ja infektsioonid. Tremfya kasutamise ajal peate te olema tähelepanelik, et märgata nendele seisunditele viitavaid nähtusid.

Infektsiooni nähtudeks või sümptomiteks võivad olla palavik või gripilaadsed sümptomid; lihasevalud; köha; hingeldus; põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedam urineerimine; veri rögas (limas); kaalulangus; kõhulahtisus või kõhuvalu; kuum, punetav või valulik nahk või haavandid kehal.

Tremfya kasutamisel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Sümptomite hulka võivad kuuluda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, joobnud tunne või pearinglus või nõgestõbi (vt „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige **kohe** arstiabi, kui te märkate mis tahes nähtusid, mis viitavad võimalikule tõsisele allergilisele reaktsioonile või infektsioonile.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Tremfya

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on kavas teha vaksineerimine. Tremfya kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).

Rasedus ja imetamine

- Tremfya’t ei tohi kasutada raseduse ajal, sest selle ravimi mõju rasedatele naistele ei ole teada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis on teil soovitatav vältida rasestumist ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Tremfya kasutamise ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast Tremfya viimase annuse manustamist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Te peate koos arstiga otsustama, kas te imetate või kasutate Tremfya’t.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremfya tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tremfya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tremfya't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Tremfya't teile manustatakse ja kui kaua

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Tremfya't kasutama.

Haavandiline koliit

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Crohni tõbi

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Te võite koos arstiga otsustada, et süstite Tremfya't endale ise. Sel juhul saate Tremfya süstimiseks asjakohase väljaõppe. Rääkige oma arsti või meditsiiniõdega, kui teil on mis tahes küsimusi seoses ravimi iseendale süstimisega. On tähtis, et te ei prooviks ravimit endale ise süstida enne, kui olete saanud väljaõppe oma arsti või meditsiiniõde juhendamisel.

Et saada täpsemaid juhiseid Tremfya kasutamiseks, lugege enne ravimi kasutamist hoolikalt infolehte „Kasutusjuhend“, mis on ravimi karbis kaasas.

Kui te kasutate Tremfya't rohkem, kui ette nähtud

Kui teile on manustatud Tremfya't rohkem kui ette nähtud või kui te saite annuse varem kui määratud, teatage sellest oma arstile.

Kui te unustate Tremfya't kasutada

Kui te olete unustanud Tremfya annuse süstimata, teatage sellest oma arstile.

Kui te lõpetate Tremfya kasutamise

Ärge lõpetage Tremfya kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravi, võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Võimalik tõsine allergiline reaktsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) – nähtudeks või sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kurgu paistetus;
- tugev nahasügelus punetava lööbe või kõrgenenud külmudega;
- joobnud tunne, madal vererõhk või pearinglus.

Muud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla kerged kuni mõõdukad. Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub raskeks, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede infektsioonid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- liigesevalu (artralgia);
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nahalööve;
- punetus, ärritus või valu süstekohal.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse neutrofiilideks, arvu vähenemine;
- *herpes simplex* infektsioonid;
- naha seeninfektsioon, näiteks varvaste vahel (nt „sportlase jalg“ ehk jalaseen);
- kõhugriip (gastroenteriit);
- nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremfya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud süstli etiketil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et ravim on hägune või selle värvus on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi. Enne kasutamist võtke karp külmkapist välja ja hoides süstlit karbis oodake 30 minutit, lastes sellel soojeneda toatemperatuurini.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremfya sisaldab

- Toimeaine on guselkumab. Üks süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Tremfya sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Tremfya välja näeb ja pakendi sisu

Tremfya on selge värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik). See on saadaval pakendites, milles on üks süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 karpi, kummaski 1 süstel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Kasutusjuhend
Tremfya
200 mg süstel**



SEADE ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS

Tähtis

Tremfya on saadaval ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis, mis sisaldab ühte 200 mg annust.

Arst ütleb teile, kas peate kasutama 1 või 2 süstlit.

Kui arst otsustab, et teie ise või teie hooldaja saate iseseisvalt kodus Tremfya süstimisega hakkama, peate enne, kui proovite süstida, saama vajaliku koolituse Tremfya õigesti ettevalmistamiseks ja süstliga süstimiseks.

Palun lugege käesolev kasutusjuhend läbi enne Tremfya süstli kasutamist ja iga kord, kui saate uue süstli, sest selles võib olla uut teavet. Käesolev juhend ei asenda arstiga oma haigusest või ravist rääkimist. Palun lugege hoolikalt läbi ka „Pakendi infoleht“, enne kui alustate ravimi süstimist, ning rääkige oma arsti või meditsiiniõega kõigist küsimustest, mis teil võivad tekkida.

Iga Tremfya süstlit saab kasutada ainult ühe korra. Visake kasutatud süstel pärast ühe annuse manustamist minema (vt punkt 4), isegi juhul kui süstlisse on jäänud ravimit. Ärge kasutage Tremfya süstlit korduvalt.

Tremfya süstel on mõeldud ravimi süstimiseks naha alla, mitte lihasesse või veeni. Pärast süstet tõmbub nõel tagasi seadme korpusesse ja lukustub.



Teave säilitamise kohta

Hoida külmkapis temperatuuril 2° kuni 8°C.

Mitte lasta külmuda.

Süstlit **ei tohi** loksutada.

Hoidke oma süstlit originaalkarbis, valguse ja füüsiliste kahjustuste eest kaitstult.

Hoidke Tremfya't ja kõiki teisi ravimeid laste eest kättesaamatus kohas.

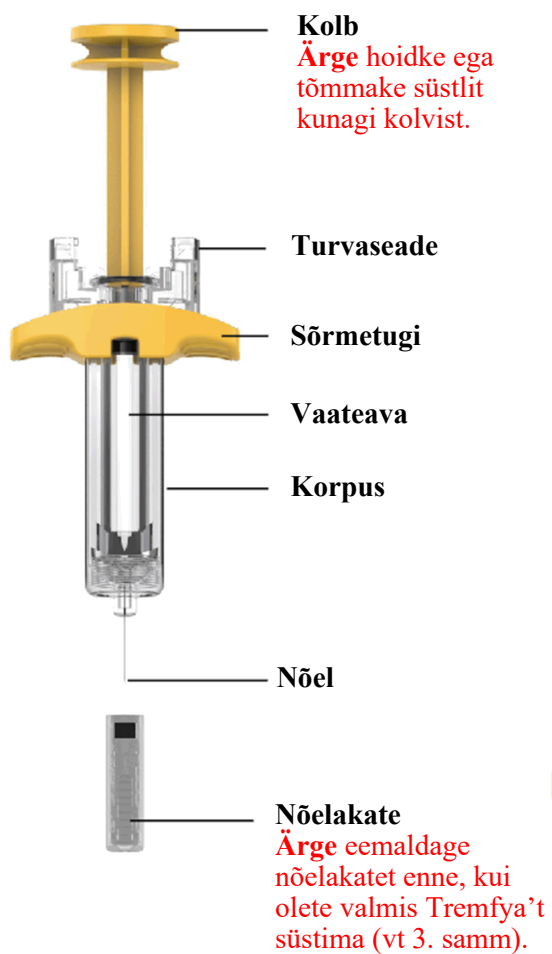


Kas vajate abi?

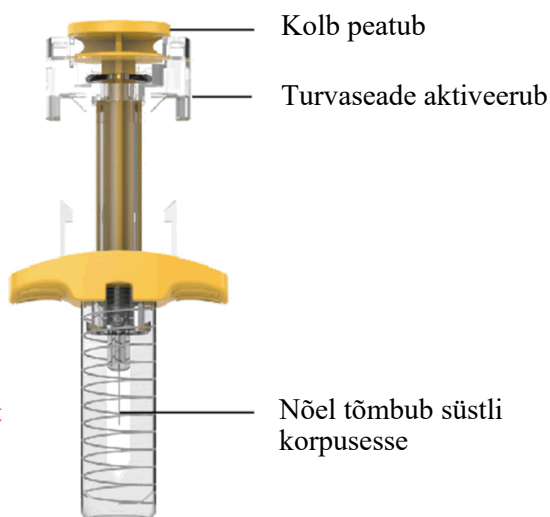
Helistage oma arstile ja rääkige temaga kõigist küsimustest, mis teil on tekkinud. Lisateabe saamiseks või tagasiside andmiseks võite pöörduda müügiloa hoidja kohaliku esindaja (kontaktandmed on pakendi infolehel) poole.

Süstli ülevaatlük joonis

Enne kasutamist



Pärast kasutamist



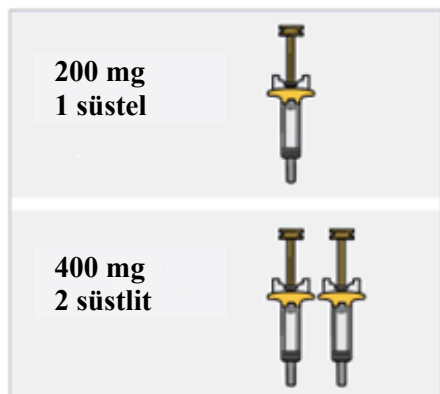
Te vajate järgmisi vahendeid:

- 1 või 2 süstlit sõltuvalt annusest, mille arst teile määras

Ei ole karbis kaasas:

- Alkoholiga immutatud lapikesed
- Vati- või marlitampoonid
- Plaastrid
- Teravate esemete konteiner (vt 4. samm)

1. Valmistumine



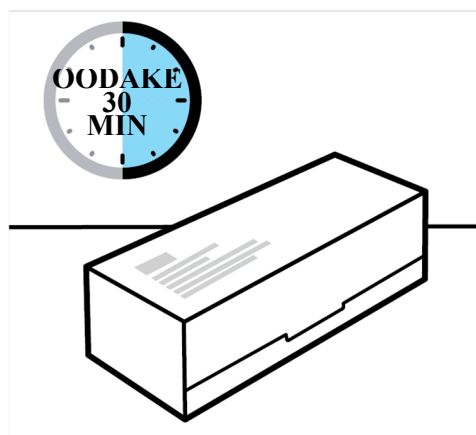
Kontrollige oma annust, et teada, kas te peate kasutama 1 või 2 süstlit, ning kontrollige karpi (karpe)

Võtke süstlitega karp (karbid) külmkapist välja.

Kontrollige kõlblikkusaega („EXP“).

Ärge kasutage süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud või kui karbi kinnitus on katki.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus süstel.

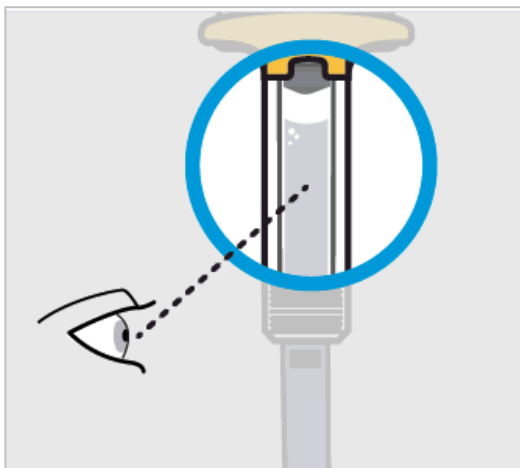


Laske Tremfya’l soojeneda toatemperatuurini

Laske karbil (karpidel) enne kasutamist seista toatemperatuuril tasasel aluspinnal ligikaudu **30 minutit**.

Ärge soojendage süstlit (süstleid) mingil muul viisil.

2. Süste ettevalmistamine



Kontrollige, kas vedelik on värvitu kuni helekollane

Võtke süstel karbist välja.

Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema värvitu kuni helekollane ja võib sisaldada väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Võite näha ka õhumulle. See on normaalne.

Ärge süstige ravimit, kui vedelik on:

- hägune või
- selle värvus on muutunud või
- sisaldab suuri osakesi

Ärge kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud.

Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus süstel.



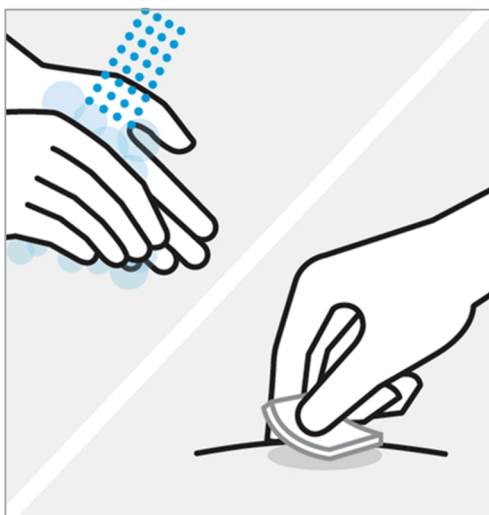
Valige süstekoht

Valige süstimiseks üks järgmistest piirkondadest:

- reie esikülge;
- alakõht; **süstida ei tohi** naba ümbrusesse lähemale kui 5 sentimeetrit nabast.
- õlavarre tagakülge (kui süste teeb hooldaja).

Kui peate kogu annuse saamiseks tegema 2 süstet, valige süstimiseks erinevad piirkonnad või jätke süstekohtade vahele vähemalt 5 sentimeetrit.

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav, ketendav, paksenenud või kõva. Vältige piirkondi, kus on haava- või venitusarmid.



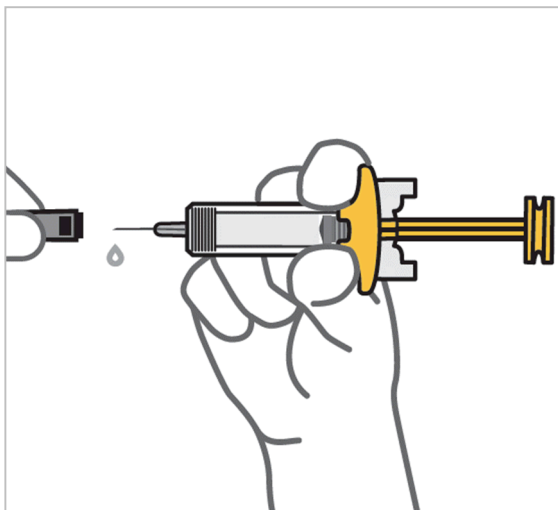
Peske käed ja puhastage süstekoht

Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.

Puhastage valitud süstekoht alkoholiga immutatud lapikesega ja laske kuivada.

Ärge puudutage ega soojendage süstekohta ega puhuge sellele pärast seda, kui olete süstekoha puhastanud.

3. Süstige Tremfya süstliga



Eemaldage nõelakate, kui olete valmis süstima

Hoidke süstlit korpusest ja tõmmake nõelakate otse nõelalt ära.

Mõne vedelikutilga nägemine on normaalne.

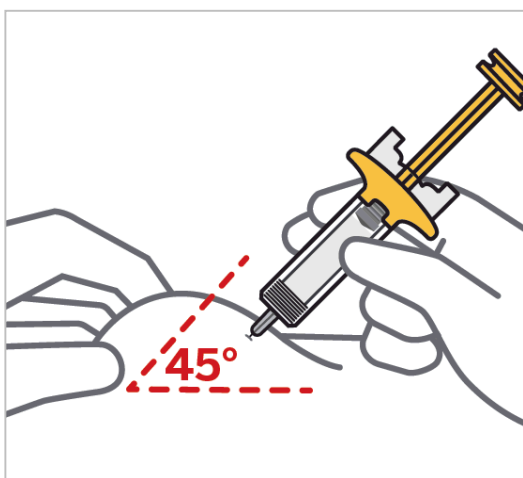
Süstige Tremfya 5 minuti jooksul alates nõelakatte eemaldamisest.

Ärge pange nõelakatet tagasi, sest see võib kahjustada nõela või põhjustada nõelatorkevigastuse.

Ärge puudutage nõela ega laske nõelal puutuda millegi vastu.

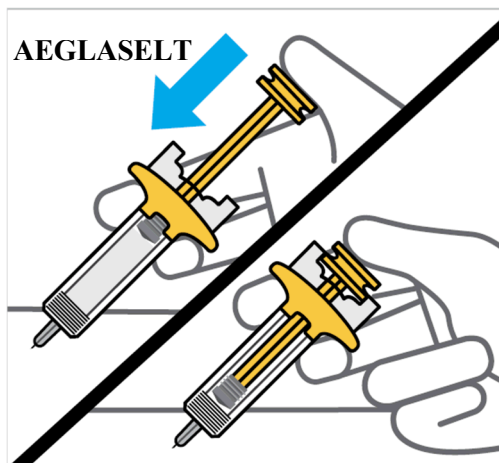
Ärge kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud. Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus süstel.

Ärge hoidke ega tõmmake süstlit kunagi kolvist.



Pigistage süstekohas nahk volti ja lükake nõel naha sisse ligikaudu 45-kraadise nurga all
On tähtis, et haaraksite nahavoldi pigistamisel piisavalt palju nahka, et süstida ravimit naha
alla, mitte lihasesse.

Sisestage nõel kiire viskesarnase liigutusega.



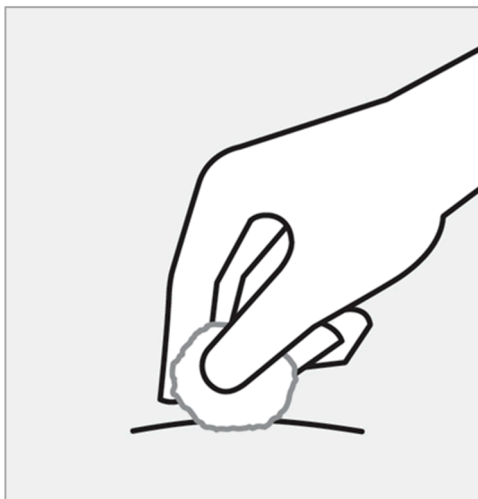
Kogu vedeliku süstimiseks suruge kolb aeglaselt kogu pikkuses süstlisse, kuni see peatub
Kolville surudes võite tunda kerget vastupanu, see on normaalne.



Laske põial kolvi küljest lahti, et tõmmata nõel nahast välja
Nõel tõmbub seadmesse tagasi ja lukustub korpusesse.

Kui teile määratud annuse saamiseks tuleb teha kaks süstet, korrake teise süstliga samme 2 kuni 4.

4. Pärast süstimist



Kontrollige süstekohta

Süstekohal võib olla veidi verd või vedelikku. Avaldage nahale vati- või marlipadjakesega kerget survet, kuni veritsus on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel katke süstekoht plaastriga.

Teie süste on nüüd tehtud!



Visake kasutatud süstel minema

Visake kasutatud süstel kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse.

Täis saanud konteineri äraviskamisel juhinduge kindlasti oma arstilt või meditsiiniõelt saadud juhistest.

Ärge visake oma süstlit olmejäätmete hulka.

Ärge kasutage oma kasutatud teravate esemete konteinerit korduvalt.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tremfya, 200 mg süstelahus pen-süstlis guselkumab (*guselkumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist
3. Kuidas Tremfya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremfya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse

Tremfya sisaldab toimeainena guselkumabi, mis on teatud tüüpi valk – monoklonaalne antikeha.

See ravim blokeerib valgu IL-23 aktiivsust, selle tase on haavandilise koliidi ja Crohni tõvega inimestel suurenenud.

Haavandiline koliit

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine haavandilise koliidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, sh verist väljaheidet, roojamispakitsust ning roojamiste arvu, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed parandavad teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid ja vähendavad väsimust.

Crohni tõbi

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske Crohni tõve (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine Crohni tõve korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, nagu kõhulahtisus, kõhuvalu ja soole limaskesta põletik. Seeläbi paraneb teie võimekus teha tavalisi igapäevaseid toiminguid ja väheneb väsimus.

2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist

Tremfya't ei tohi kasutada

- kui olete guselkumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arstiga;
- kui teil on aktiivne infektsioon, kaasa arvatud aktiivne tuberkuloos.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremfya kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate infektsioonivastast ravi;
- kui teil on infektsioon, mis ei taandu või kipub korduma;
- kui teil on tuberkuloos või teil on olnud lähedane kontakt kellegagi, kellel on tuberkuloos;
- kui te arvate, et teil võib olla infektsioon või teil on infektsiooni sümptomid (vt allpool lõik „Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes“);
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on vaja teha vaksineerimine ravi ajal Tremfya’ga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne kui alustate Tremfya kasutamist ja Tremfya kasutamise ajal võib teil olla vaja anda vereproove, nii nagu arsti poolt ette nähtud, et kontrollida, kas teil on suurenenud maksaensüümide aktiivsus. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine võib esineda sagedamini patsientidel, kes saavad Tremfya’t iga 4 nädala järel, võrreldes patsientidega, kes saavad Tremfya’t iga 8 nädala järel (vt „Kuidas Tremfya’t kasutada“ lõigus 3).

Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes

Tremfya võib potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud allergilised reaktsioonid ja infektsioonid. Tremfya kasutamise ajal peate te olema tähelepanelik, et märgata nendele seisunditele viitavaid nähtusid.

Infektsiooni nähtudeks või sümptomiteks võivad olla palavik või gripilaadsed sümptomid; lihasevalud; köha; hingeldus; põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedam urineerimine; veri rögas (limas); kaalulangus; kõhulahtisus või kõhuvalu; kuum, punetav või valulik nahk või haavandid kehal.

Tremfya kasutamisel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Sümptomite hulka võivad kuuluda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, joobnud tunne või pearinglus või nõgestõbi (vt „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige **kohe** arstiabi, kui te märkate mis tahes nähtusid, mis viitavad võimalikule tõsisele allergilisele reaktsioonile või infektsioonile.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Tremfya

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on kavas teha vaksineerimine. Tremfya kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).

Rasedus ja imetamine

- Tremfya’t ei tohi kasutada raseduse ajal, sest selle ravimi mõju rasedatele naistele ei ole teada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis on teil soovitatav vältida rasestumist ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Tremfya kasutamise ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast Tremfya viimase annuse manustamist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Te peate koos arstiga otsustama, kas te imetate või kasutate Tremfya’t.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremfya tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tremfya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 1 mg polüsorbaat 80 ühes pen-süstlis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Tremfya't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju Tremfya't teile manustatakse ja kui kaua

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Tremfya't kasutama.

Haavandiline koliit

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Crohni tõbi

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Te võite koos arstiga otsustada, et süstite Tremfya't endale ise. Sel juhul saate Tremfya süstimiseks asjakohase väljaõppe. Rääkige oma arsti või meditsiiniõdega, kui teil on mis tahes küsimusi seoses ravimi iseendale süstimisega. On tähtis, et te ei prooviks ravimit endale ise süstida enne, kui olete saanud väljaõppe oma arsti või meditsiiniõde juhendamisel.

Et saada täpsemaid juhiseid Tremfya kasutamiseks, lugege enne ravimi kasutamist hoolikalt infolehte „Kasutusjuhend“, mis on ravimi karbis kaasas.

Kui te kasutate Tremfya't rohkem, kui ette nähtud

Kui teile on manustatud Tremfya't rohkem kui ette nähtud või kui te saite annuse varem kui määratud, teatage sellest oma arstile.

Kui te unustate Tremfya't kasutada

Kui te olete unustanud Tremfya annuse süstimata, teatage sellest oma arstile.

Kui te lõpetate Tremfya kasutamise

Ärge lõpetage Tremfya kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravi, võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Võimalik tõsine allergiline reaktsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) – nähtudeks või sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kurgu paistetus;
- tugev nahasügelus punetava lööbe või kõrgenenud külmudega;
- joobnud tunne, madal vererõhk või pearinglus.

Muud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla kerged kuni mõõdukad. Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub raskeks, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede infektsioonid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- liigesevalu (artralgia);
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nahalööve;
- punetus, ärritus või valu süstekohal.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse neutrofiilideks, arvu vähenemine;
- *herpes simplex* infektsioonid;
- naha seeninfektsioon, näiteks varvaste vahel (nt „sportlase jalg“ ehk jalaseen);
- kõhugriip (gastroenteriit);
- nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremfya't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et ravim on hägune või selle värvus on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi. Enne kasutamist võtke karp külmkapist välja ja hoides pen-süstlit karbis, oodake 30 minutit, lastes sellel soojeneda toatemperatuurini.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremfya sisaldab

- Toimeaine on guselkumab. Üks pen-süstel sisaldab 200 mg guselkumabi 2 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Tremfya sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Tremfya välja näeb ja pakendi sisu

Tremfya on selge värvitu kuni helekollane süstelahus (süstevedelik). See on saadaval pakendites, milles on üks pen-süstel, ja mitmikpakendites, milles on 2 karpi, kummaski 1 pen-süstel. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

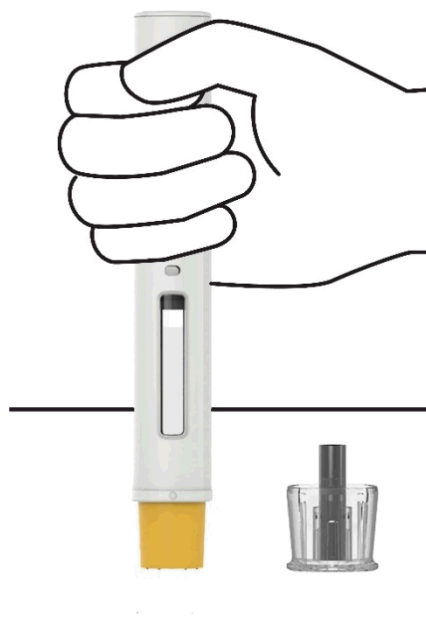
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

**Kasutusjuhend
Tremfya
200 mg pen-süstel**



SEADE ÜHEKORDSEKS KASUTAMISEKS

Tähtis

Tremfya on saadaval ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis, mis sisaldab ühte 200 mg annust.

Arst ütleb teile, kas peate kasutama 1 või 2 pen-süstlit.

Kui arst otsustab, et teie ise või teie hooldaja saate iseseisvalt kodus Tremfya süstimisega hakkama, peate enne, kui proovite süstida, saama vajaliku koolituse Tremfya õigesti ettevalmistamiseks ja pen-süstliga süstimiseks.

Palun lugege käesolev kasutusjuhend läbi enne Tremfya pen-süstli kasutamist ja iga kord, kui saate uue pen-süstli, sest selles võib olla uut teavet. Käesolev juhend ei asenda arstiga oma haigusest või ravist rääkimist. Palun lugege hoolikalt läbi ka „Pakendi infoleht“, enne kui alustate ravimi süstimist, ning rääkige oma arsti või meditsiiniõega kõigist küsimustest, mis teil võivad tekkida.

Iga Tremfya pen-süstlit saab kasutada ainult ühe korra. Visake kasutatud pen-süstel pärast ühe annuse manustamist minema (vt 4. samm), isegi juhul kui sellesse on jäänud ravimit. Ärge kasutage Tremfya pen-süstlit korduvalt.



Teave säilitamise kohta

Hoida külmkapis temperatuuril 2° kuni 8°C.

Mitte lasta külmuda.

Ärge loksutage pen-süstlit.

Hoidke oma pen-süstlit originaalkarbis, valguse ja füüsiliste kahjustuste eest kaitstult.

Hoidke Tremfya't ja kõiki teisi ravimeid laste eest kättesaamatus kohas.

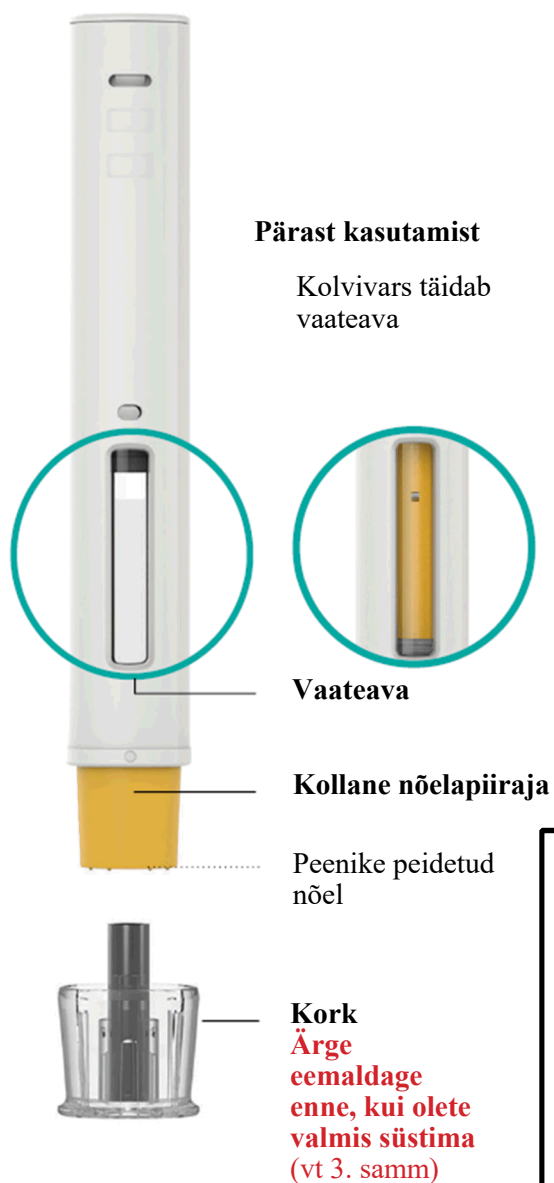


Kas vajate abi?

Helistage oma arstile ja rääkige temaga kõigist küsimustest, mis teil on tekkinud. Lisateabe saamiseks või tagasiside andmiseks võite pöörduda müügiloa hoidja kohaliku esindaja (kontaktandmed on pakendi infolehel) poole.

Pen-süstli ülevaatlük joonis

Enne kasutamist



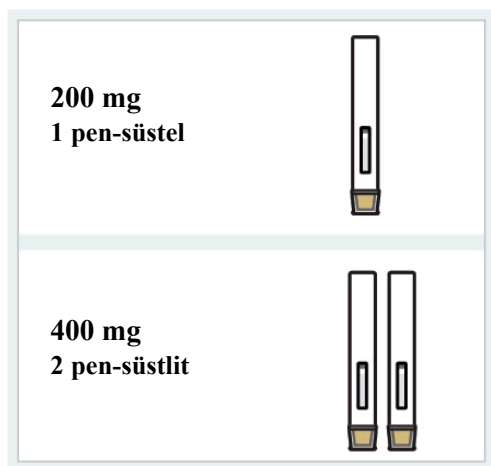
Te vajate järgmisi vahendeid :

- 1 või 2 pen-süstlit sõltuvalt annusest, mille arst teile määras

Ei ole karbis kaasas:

- Alkoholiga immutatud lapikesed
- Vati- või marlitampoonid
- Plaastrid
- Teravate esemete konteiner (vt 4. samm)

1. Valmistumine



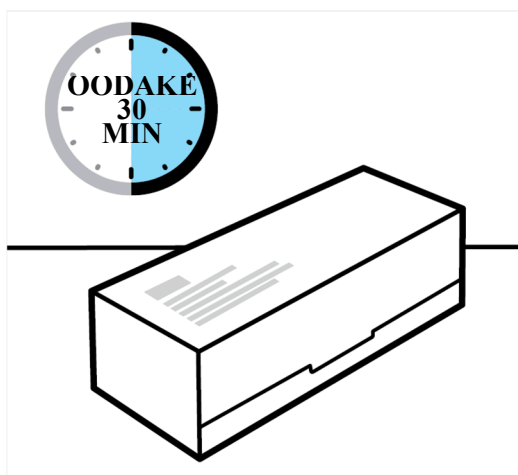
Kontrollige teile määratud annust, et teada, kas te peate kasutama 1 või 2 pen-süstlit, ning kontrollige karpi (karpe)

Võtke pen-süstliga karp (karbid) külmkapist välja.

Kontrollige karbist kõlblikkusaega („EXP“).

Ärge kasutage pen-süstlit, kui kõlblikkusaeg on möödunud või kui karbi kinnitus on katki.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.

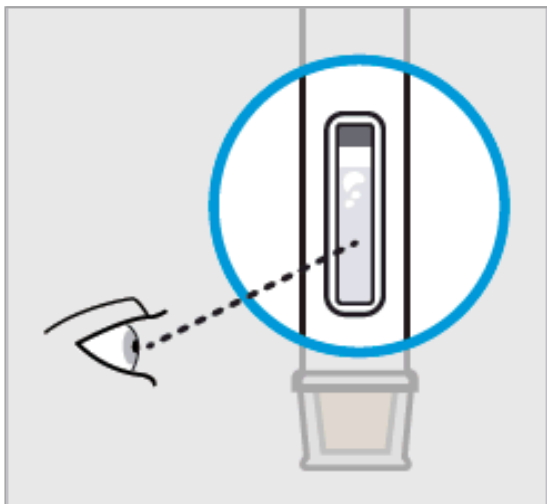


Laske Tremfya’l soojeneda toatemperatuurini

Laske karbil (karpidel) enne kasutamist seista toatemperatuuril tasasel aluspinnal ligikaudu **30 minutit**.

Ärge soojendage pen-süstlit (pen-süstleid) mingil muul viisil.

2. Süste ettevalmistamine



Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema värvitu kuni helekollane

Võtke pen-süstel karbist välja.

Kontrollige vaateavas nähtavat vedelikku. See peab olema värvitu kuni helekollane ja võib sisaldada väikseid valgeid või läbipaistvaid osakesi. Võite näha ka õhumulle.

See on normaalne.

Ärge süstige ravimit, kui vedelik on:

- hägune või
- selle värv on muutunud või
- selles on suuri nähtavaid osakesi

Kui te ei ole kindel, helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



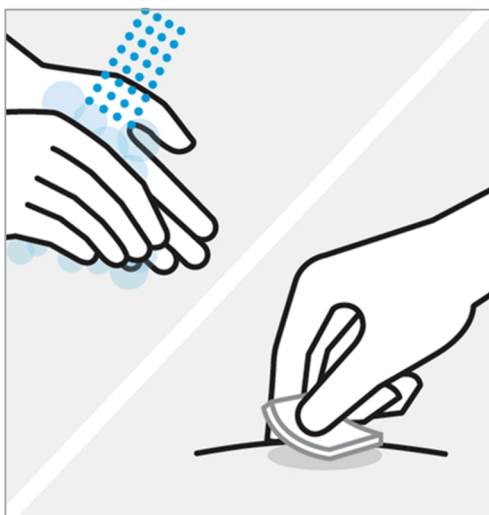
Valige süstekoht

Valige süstimiseks üks järgmistest piirkondadest:

- reie esikülg;
- alakõht; **süstida ei tohi** naba ümbrusesse lähemale kui 5 sentimeetrit nabast.
- õlavarre tagakülg (kui süste teeb hooldaja).

Kui peate kogu annuse saamiseks tegema 2 süstet, valige süstimiseks erinevad piirkonnad või jätkke süstekohtade vahele vähemalt 5 sentimeetrit.

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik, verevalumitega, punetav, ketendav, paksenenud või kõva. Vältige piirkondi, kus on haava- või venitusarmid.



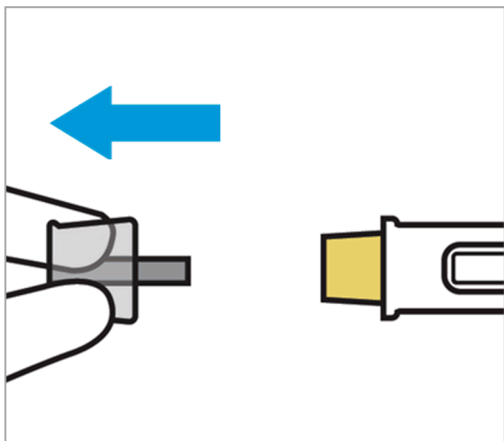
Peske käed ja puhastage süstekoht

Peske käed hoolikalt seebi ja sooja veega.

Puhastage valitud süstekoht alkoholiga immutatud lapikesega ja laske kuivada.

Ärge puudutage ega soojendage süstekohta ega puhuge sellele pärast seda, kui olete süstekoha puhastanud.

3. Süstige Tremfya pen-süstliga



Eemaldage kork, kui olete valmis süstima

Ärge puudutage kollast nõelapiirajat!

Seda tehes võib alata süstimine ja te ei saa oma annust.

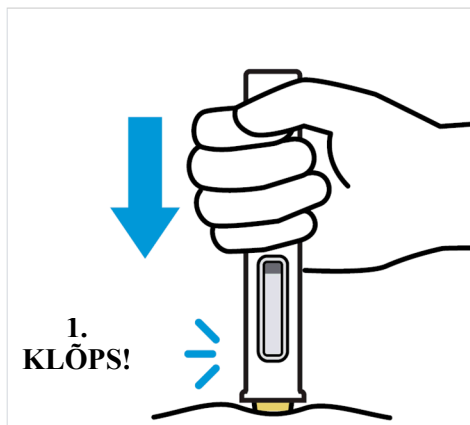
Tõmmake kork otsesuunas ära. Mõne tilga vedeliku nägemine on normaalne.

Süstige Tremfya 5 minuti jooksul pärast korki eemaldamist.

Ärge pange korki tagasi. See võib nõela rikkuda.

Ärge kasutage pen-süstlit, kui see on pärast korki eemaldamist maha kukkunud.

Helistage oma arstile või apteekrile, et saada uus pen-süstel.



Asetage pen-süstel otse süstekohale, seejärel vajutage alla ja hoidke pen-süstlit paigal

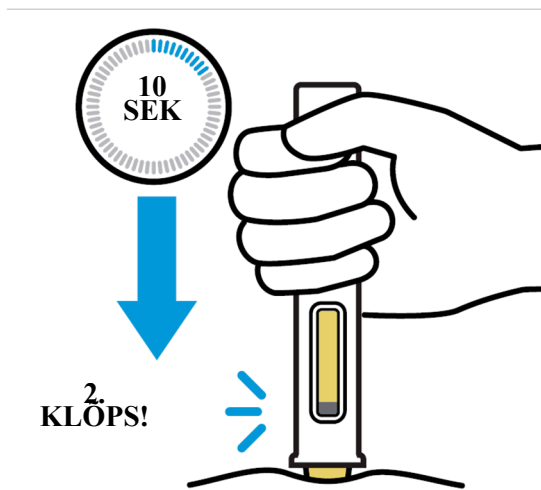
Süstimise ajal ärge tõstke pen-süstlit nahalt üles!

Seda tehes kollane nõelapiiraja lukustub ja te ei saa kogu annust.

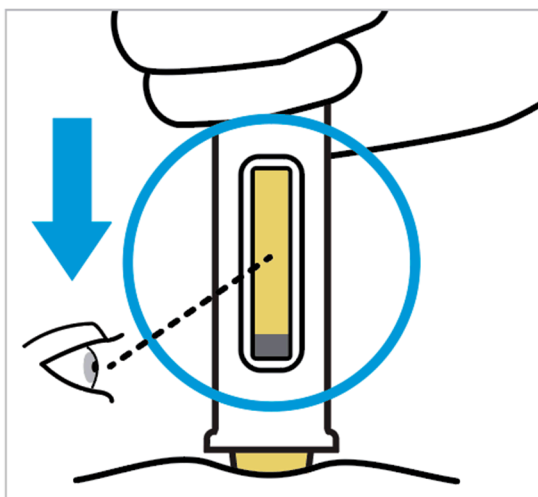
Asetage pen-süstel otse süstekohale, nii et kollane nõelapiiraja on vastu nahka ja vaateava on teie poole.

Vajutage pen-süstel alla ja hoidke seda naha vastas paigal.

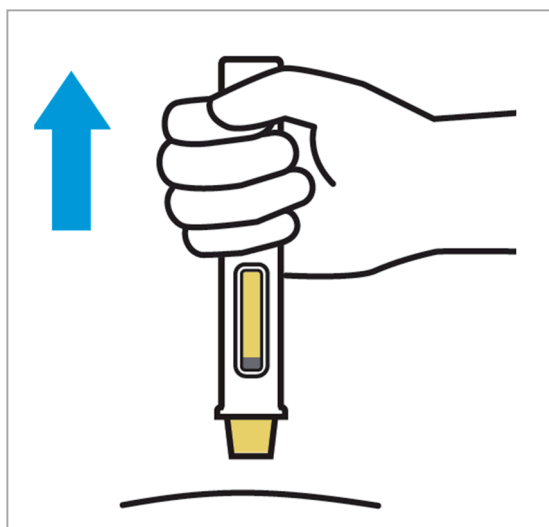
Kuulete esimest klõpsu.



Hoidke jätkuvalt pen-süstlit kindlalt naha vastas ligikaudu 10 sekundit, kuni kuulete teist klõpsu
Olete peaaegu lõpetanud.



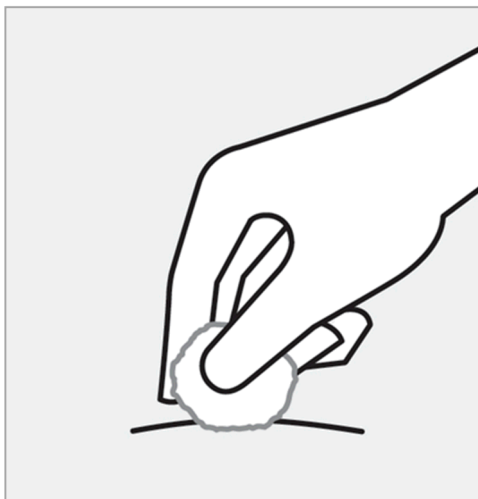
Hoidke jätkuvalt pen-süstlit kindlalt naha vastas ja veenduge, et süstimine on lõppenud
Süstimine on lõppenud, kui kolvivarras enam ei liigu ja täidab kogu vaateava.



Tõstke pen-süstel otse üles

Kui teile määratud annuse saamiseks tuleb teha kaks süstet, korrake teise pen-süstliga samme 2 kuni 4.

4. Pärast süstimist



Kontrollige süstekohta

Süstekohal võib olla veidi verd või vedelikku. Avaldage nahale vati- või marlipadjakesega kerget survet, kuni veritsus on lõppenud.

Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel katke süstekoht plaastriga.

Teie süste on nüüd tehtud!



Visake kasutatud pen-süstel ja kork minema

Visake kasutatud pen-süstel ja kork kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse.

Täis saanud konteineri äraviskamisel juhinduge kindlasti oma arstilt või meditsiiniõelt saadud juhistest.

Ärge visake oma pen-süstlit olmejäätmete hulka.

Ärge kasutage oma kasutatud teravate esemete konteinerit korduvalt.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Tremfya, 200 mg infusioonilahuse kontsentraat guselkumab (*guselkumabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist
3. Kuidas Tremfya't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Tremfya't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Tremfya ja milleks seda kasutatakse

Tremfya sisaldab toimeainena guselkumabi, mis on teatud tüüpi valk – monoklonaalne antikeha.

See ravim blokeerib valgu IL-23 aktiivsust, selle tase on haavandilise koliidi või Crohni tõvega inimestel suurenenud.

Haavandiline koliit

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske haavandilise koliidi (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine haavandilise koliidi korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, sh verist väljaheidet, roojamispakitsust ning roojamiste arvu, kõhuvalu ja soole limaskesta põletikku. Need toimed parandavad teie võimekust läbi viia tavalisi igapäevaseid toiminguid ja vähendavad väsimust.

Crohni tõbi

Tremfya't kasutatakse mõõduka kuni raske Crohni tõve (põletikuline soolehaigus) raviks täiskasvanutel. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt hästi ravile või kui te ei talu neid ravimeid, võidakse teile manustada Tremfya't.

Tremfya kasutamine Crohni tõve korral on teile kasulik, sest vähendab haiguse nähtusid ja sümptomeid, nagu kõhulahtisus, kõhuvalu ja soole limaskesta põletik. Seeläbi paraneb teie võimekus teha tavalisi igapäevaseid toiminguid ja väheneb väsimus.

2. Mida on vaja teada enne Tremfya kasutamist

Tremfya't ei tohi kasutada

- kui olete guselkumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui te arvate, et te võite olla allergiline, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arstiga;
- kui teil on aktiivne infektsioon, kaasa arvatud aktiivne tuberkuloos.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Tremfya kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te saate infektsioonivastast ravi;
- kui teil on infektsioon, mis ei taandu või kipub korduma;
- kui teil on tuberkuloos või teil on olnud lähedane kontakt kellegagi, kellel on tuberkuloos;
- kui te arvate, et teil võib olla infektsioon või teil on infektsiooni sümptomid (vt allpool lõik „Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes“);
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on vaja teha vaksineerimine ravi ajal Tremfya’ga.

Kui te ei ole kindel, kas midagi eelnevast kehtib teie kohta, pidage enne Tremfya kasutamist nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Enne kui alustate Tremfya kasutamist ja Tremfya kasutamise ajal võib teil olla vaja anda vereproove, nii nagu arsti poolt ette nähtud, et kontrollida, kas teil on suurenenud maksaensüümide aktiivsus. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine võib esineda sagedamini patsientidel, kes saavad Tremfya’t iga 4 nädala järel, võrreldes patsientidega, kes saavad Tremfya’t iga 8 nädala järel (vt „Kuidas Tremfya’t kasutada“ lõigus 3).

Olge valvel infektsiooninähtude ja allergiliste reaktsioonide suhtes

Tremfya võib potentsiaalselt põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, kaasa arvatud allergilised reaktsioonid ja infektsioonid. Tremfya kasutamise ajal peate te olema tähelepanelik, et märgata nendele seisunditele viitavaid nähtusid.

Infektsiooni nähtudeks või sümptomiteks võivad olla palavik või gripilaadsed sümptomid; lihasevalud; köha; hingeldus; põletustunne urineerimisel või tavalisest sagedam urineerimine; veri rögas (limas); kaalulangus; kõhulahtisus või kõhuvalu; kuum, punetav või valulik nahk või haavandid kehal.

Tremfya kasutamisel on esinenud tõsiseid allergilisi reaktsioone. Sümptomite hulka võivad kuuluda näo, huulte, suu, keele või kurgu paistetus, neelamis- või hingamisraskus, joobnud tunne või pearinglus või nõgestõbi (vt „Tõsised kõrvaltoimed“ lõigus 4).

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige **kohe** arstiabi, kui te märkate mis tahes nähtusid, mis viitavad võimalikule tõsisele allergilisele reaktsioonile või infektsioonile.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Tremfya

Rääkige oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid;
- kui teid on hiljuti vaksineeritud või teil on kavas teha vaksineerimine. Tremfya kasutamise ajal ei tohi teile manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid).

Rasedus ja imetamine

- Tremfya’t ei tohi kasutada raseduse ajal, sest selle ravimi mõju rasedatele naistele ei ole teada. Kui olete rasestumisvõimeline naine, siis on teil soovitatav vältida rasestumist ja te peate kasutama tõhusat rasestumisvastast vahendit Tremfya kasutamise ajal ja vähemalt 12 nädalat pärast Tremfya viimase annuse manustamist. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Kui te imetate või kavatsete imetada, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Te peate koos arstiga otsustama, kas te imetate või kasutate Tremfya’t.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Tremfya tõenäoliselt ei mõjuta teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Tremfya sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 10 mg polüsorbaat 80 ühes viaalis, mis vastab 0,5 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Tremfya sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Siiski tuleb märkida, et enne Tremfya manustamist segatakse see lahusega, mis sisaldab naatriumi. Kui olete väikese soolasisaldusega dieedil, pidage nõu oma arstiga.

3. Kuidas Tremfya't kasutada

Tremfya on ette nähtud kasutamiseks haavandilise koliidi ja Crohni tõve diagnoosimise ja ravi kogemusega arsti juhendamise ja järelevalve all.

Kui palju Tremfya't teile manustatakse ja kui kaua

Teie arst otsustab, kui kaua te peate Tremfya't kasutama.

Haavandiline koliit

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Crohni tõbi

Ravi alustamine:

Ravi võib alustada kas intravenoosse infusiooni või subkutaanse süstega:

- Intravenoosne infusioon: esimene Tremfya annus on 200 mg ja selle manustab teile arst või meditsiiniõde intravenoosse infusioonina (tilkinfusioon teie käsivarre veeni). Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.
- Subkutaanne süste: esimene Tremfya annus on 400 mg ja see manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste) teie keha erinevates kohtades. Pärast esimest annust manustatakse teile 4 nädala pärast teine annus ning seejärel veel 4 nädala pärast kolmas annus.

Säilitusravi:

Tremfya säilitusannus manustatakse süstena naha alla (subkutaanne süste), annus on kas 100 mg või 200 mg. Arst otsustab, millist säilitusannust te hakkate saama:

- 100 mg annus manustatakse 8 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 8 nädala järel.
- 200 mg annus manustatakse 4 nädalat pärast kolmandat ravi alustamise annust ning seejärel iga 4 nädala järel.

Kui te kasutate Tremfya't rohkem, kui ette nähtud

Kui teile on manustatud Tremfya't rohkem kui ette nähtud või kui te saite annuse varem kui määratud, teatage sellest oma arstile.

Kui te unustate Tremfya't kasutada

Kui te olete unustanud Tremfya annuse süstimata, teatage sellest oma arstile.

Kui te lõpetate Tremfya kasutamise

Ärge lõpetage Tremfya kasutamist ilma eelnevalt oma arstiga rääkimata. Kui te lõpetate ravi, võivad teie sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Lõpetage Tremfya kasutamine ja teatage oma arstile või otsige kohe arstiabi, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Võimalik tõsine allergiline reaktsioon (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st) – nähtudeks või sümptomiteks võivad olla:

- hingamis- või neelamisraskus;
- näo, huulte, keele või kurgu paistetus;
- tugev nahasügelus punetava lööbe või kõrgenenud külmudega;
- joobnud tunne, madal vererõhk või pearinglus.

Muud kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed võivad olla kerged kuni mõõdukad. Kui ükskõik milline neist kõrvaltoimetest muutub raskeks, rääkige sellest kohe oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- hingamisteede infektsioonid.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- peavalu;
- liigesevalu (artralgia);
- kõhulahtisus;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine veres;
- nahalööve;
- punetus, ärritus või valu süstekohal.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- teatud tüüpi vere valgeliblede, mida nimetatakse neutrofiilideks, arvu vähenemine;
- *herpes simplex* infektsioonid;
- naha seeninfektsioon, näiteks varvaste vahel (nt „sportlase jalg“ ehk jalaseen);
- kõhugriip (gastroenteriit);
- nõgestõbi.

Harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

- allergiline reaktsioon.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt V lisa) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Tremfya't säilitada

Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentrati manustatakse haiglas või kliinikus ja patsiendid ei pea seda säilitama ega käsitsema.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja väliskarbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda.

Mitte loksutada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui te märkate, et ravim on hägune või selle värvus on muutunud või selles on suuri nähtavaid osakesi.

See ravim on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Tremfya sisaldab

- Toimeaine on guselkumab. Üks viaal sisaldab 200 mg guselkumabi 20 ml lahuses.
- Teised koostisosad on dinaatrium-EDTA dihüdraat, histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, metioniin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi (vt lõik 2 „Tremfya sisaldab polüsorbaat 80“).

Kuidas Tremfya välja näeb ja pakendi sisu

Tremfya on selge värvitu kuni helekollane infusioonilahus.

Igas pakendis on 1 viaal.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.



Tremfya 200 mg infusioonilahuse kontsentraat
guselkumab

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) intravenoosse infusiooni viaal

Tremfya intravenoosse infusiooni lahuse peab lahjendama, ette valmistama ja infundeerima tervishoiutöötaja, järgides aseptika reegleid. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne manustamist kontrollige Tremfya't visuaalselt, veendumaks, et see ei sisalda tahkeid osakesi ja selle värv ei ole muutunud. Tremfya on selge ja värvitu kuni helekollane lahus, mis võib sisaldada väikseid poolläbipaistvaid osakesi. Mitte kasutada, kui vedelik sisaldab suuremaid osakesi, on hägune või selle värv on muutunud.

Lahjendamise ja manustamise juhend

Lisage Tremfya 250 ml infusioonikotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi süstelahust, järgmisel viisil:

1. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake ära 20 ml (võrdub lisatava Tremfya mahuga) 0,9% naatriumkloriidi süstelahust.
2. Tõmmake viaalist 20 ml Tremfya't ja lisage see 250 ml infusioonikotti, mis sisaldab 0,9% naatriumkloriidi süstelahust, saades lõplikuks kontsentratsiooniks 0,8 mg/ml. Segage lahjendatud lahust ettevaatlikult. Visake viaal koos sellesse jäänud lahusega minema.

3. Enne infundeerimist kontrollige lahjendatud lahust visuaalselt, veendumaks, et see ei sisalda tahkeid osakesi ja selle värv ei ole muutunud. Infundeerige lahjendatud lahus vähemalt ühetunnise ajavahemiku jooksul.
4. Kasutage ainult infusioonikomplekti, millel on sisseehitatud steriilne mittepürogeenne valkudega väheseonduv filter (põori suurus 0,2 mikromeetrit).
5. Ärge infundeerige Tremfya't samaaegselt teiste ravimpreparaatidega sama intravenoosse liini kaudu.
6. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.