

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

45 mg guszelkumabot tartalmaz 0,45 milliliter oldatban, előretöltött injekciós tollanként. 1 ml oldat 100 mg guszelkumabot tartalmaz.

Egy előretöltött injekciós tollal 0,1 ml és 0,45 ml közötti mennyiséget lehet beadni (ez 10 mg–45 mg guszelkumabnak felel meg) 0,05 ml-es lépésekben.

A guszelkumab teljes egészében humán immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonális antitest (mAb), amit kínaihörcsög-petefészek- (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,3 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (VarioJect)

Az oldat tiszta, színtelen vagy világossárga, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat, pH-jának célértéke 5,8 és ozmolaritása megközelítőleg 367,5 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Plakkos psoriasis gyermekeknél és serdülőknél

A Tremfya a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott 6 éves kortól, olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ez a gyógyszer a plakkos psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete alatt alkalmazandó.

Adagolás

A 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll 6 éves vagy idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél alkalmazható.

Mindegyik injekciós toll kizárólag egyszer használható, egyetlen betegnél, és alkalmazás után haladéktalanul gyógyszerhulladék-gyűjtő dobozba kell dobni.

Plakkos psoriasis gyermekeknél és serdülőknél (6. és betöltött 18. életév között)

6 évesnél idősebb és 40 kg alatti testtömegű gyermekek

A javasolt dózist alább, az 1. táblázat ismerteti, legfeljebb 45 mg-os dózsig, amelyet subcutan injekcióban kell beadni a 0. és a 4. héten, ezt követi a fenntartó dózis, amelyet 8 hetente (q8w) adnak be.

1. táblázat: A subcutan guszelkumab-injekció javasolt dózisa 40 kg alatti testtömegű gyermekek és serdülők számára

Testtömeg (kg) (az adagolás idején)	Dózis (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

6 évesnél idősebb és legalább 40 kg testtömegű gyermekek

A 40 kg-os vagy azt meghaladó testtömegű gyermekek számára a 100 mg-os előretöltött fecskendő érhető el. Az adagolást és az alkalmazás módját a Tremfya 100 mg előretöltött fecskendő alkalmazási előírásának 4.2 pontja ismerteti.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akik 24 hetes kezelés után nem mutattak válaszreakciót.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, akkor az adagot a lehető leghamarabb be kell adni. Ezt követően az adagolást az eredetileg tervezett időpontban kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Vese- vagy májkárosodás

A Tremfya-t ezekben a betegpopulációkban specifikusan nem vizsgálták. Általában ezeknek az állapotoknak várhatóan nincs jelentős hatása a monoklonális antitestek farmakokinetikai tulajdonságaira, ezért a dózis módosítása nem szükséges. A guszelkumab eliminációjára vonatkozó további információkat lásd az 5.2 pontban.

Gyermekek és serdülők

A Tremfya biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazható. Ha lehetséges, kerülni kell az injekció psoriasisos bőrterületekre történő beadását.

Gyermekek és serdülők nem alkalmazhatják önállóan a Tremfya-t. A subcutan injekciózási technikát érintő megfelelő oktatás után a gondozó beadhatja a Tremfya injekciót, ha az orvos döntése szerint ez kivitelezhető. Ugyanakkor az orvosnak gondoskodnia kell a betegek megfelelő orvosi kontrollvizsgálatáról. A gondozó figyelmét fel kell hívni arra, hogy az oldat előírt mennyiségét a dobozban található, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítók” című tájékoztató szerint adja be.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

Klinikailag fontos, aktív fertőzések (pl. aktív tuberculosis, lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

A guszelkumab növelheti a fertőzés kockázatát. A kezelést semmilyen, klinikailag fontos, aktív fertőzésben szenvedő betegnél nem szabad elkezdni, amíg a fertőzés meg nem szűnik vagy adekvát módon kezelésre nem kerül.

A guszelkumabbal kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha klinikailag fontos krónikus vagy akut fertőzés okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek náluk. Ha a betegnél egy klinikailag jelentős vagy súlyos fertőzés alakul ki, vagy az nem reagál a standard kezelésre, akkor a beteget szorosan monitorozni kell, és a kezelést abba kell hagyni, amíg a fertőzés meg nem szűnik.

A tuberculosis-fertőzés kezelés előtti vizsgálata

A kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a tuberculosis-fertőzés (TBC) meglétét. A guszelkumabot kapó betegeknél a kezelés alatt és után gondosan monitorozni kell az aktív TBC-re utaló jeleket és tüneteket. A kezelés megkezdése előtt a TBC-ellenes kezelés is mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében látens vagy aktív TBC szerepel, és akiknél az adekvát kezelés nem bizonyítható.

Túlérzékenység

A forgalombahozatalt követően beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, beleértve az anaphylaxiát (lásd 4.8 pont). Néhány súlyos túlérzékenységi reakció több nappal a guszelkumab-kezelés után jelent meg, beleértve az urticariával és a dyspnoéval járó eseteket is. Ha súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, akkor a guszelkumab alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

A hepatikus transzaminázok szintjének emelkedése

Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a májenzimszintek emelkedésének megnövekedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg a 4 hetente guszelkumabbal kezelt betegeknél, szemben a 8 hetente guszelkumabbal vagy placebóval kezelt betegekkel (lásd 4.8 pont).

Immunizáció

A kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell minden, az aktuális immunizációs irányelvek szerint az adott életkorban szükséges immunizáció elvégzését. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat nem szabad alkalmazni a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Az élő vagy inaktivált kórokozókat tartalmazó védőoltásokra adott válaszreakcióval kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Élő vírusokat vagy élő baktériumokat tartalmazó védőoltások beadása előtt a kezelést az utolsó adag után legalább 12 hétig ki kell hagyni, és a kezelés legkorábban a vakcináció után 2 héttel folytatható.

A gyógyszert felíró orvosoknak el kell olvasniuk az adott vakcina alkalmazási előírásában az immunuszuppresszív szerek vakcinációt követő, egyidejű alkalmazására vonatkozó, kiegészítő információt és útmutatást.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer 0,3 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás a CYP450-szubsztrátokkal

Egy közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegekkel végzett I. fázisú vizsgálatban a midazolám, S-warfarin, omeprazol, dextrometorfán és koffein szisztémás expozíciójában ($C_{\max}$ és $AUC_{\inf}$) az egyszeri adag guszelkumab adása után bekövetkező változások nem voltak klinikailag jelentősek, ami azt mutatja, hogy a guszelkumab és a különböző CYP-enzimek (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP1A2) szubsztrátjai közötti kölsönhatás nem valószínű. Nem szükséges a dózis módosítása, amikor a guszelkumabot CYP450-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmazzák.

Egyidejű immunuszuppresszív kezelés vagy fototerápia

A psoriasisban végzett vizsgálatokban az immunuszuppresszánsokkal, köztük a biológiai gyógyszerekkel vagy fototerápiával kombinált guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 12 hétig a kezelést követően.

Terhesség

A guszelkumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a vajúadás vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Tremfya alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a guszelkumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe a születés utáni első néhány napban és hamarosan alacsony koncentrációra csökken; következésképpen az anyatejjel táplált újszülöttre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a Tremfya-kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve. A guszelkumab laktáló állatok tejébe (közönséges makákó) történő excretiójára vonatkozó információkat lásd az 5.3 pontban.

Termékenység

A guszelkumab humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tremfya nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a légúti fertőzés volt (a colitis ulcerosás betegeknél végzett vizsgálatokban a betegek megközelítőleg 8%-ánál, a Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban a betegek 11%-ánál és a psoriasisban és az arthritis psoriaticában érintetteknel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 15%-ánál).

A Tremfya-val kezelt betegeknél az átfogó biztonságossági profil hasonló volt a psoriasisban, az arthritis psoriaticában, a colitis ulcerosában és a Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 2. táblázat mutatja a psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatokból, valamint a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó mellékhatásokat. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriái és gyakoriság szerint kerülnek megadásra, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

2. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések
	Nem gyakori	Herpes simplex fertőzés
	Nem gyakori	Tinea fertőzések
	Nem gyakori	Gastroenteritis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Túlérzékenység
	Ritka	Anaphylaxia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés
	Nem gyakori	Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett transzamináz-aktivitás
	Nem gyakori	Csökkent neutrophilszám

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett transzamináz-aktivitás

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt a transzaminázok (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást, a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket, hypertransaminasaemiát is) emelkedett aktivitásáról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszekumabbal kezelt csoportban (8,6% a 4 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban és 8,3% a

8 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban), mint a placebocsoportban (4,6%). Egy éven keresztül az emelkedett transzamináz-aktivitásról (lásd fent), mint mellékhatásról a betegek 12,9%-ánál számoltak be a 4 hetenkénti csoportban, és a betegek 11,7%-ánál a 8 hetenkénti csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok alapján a legtöbb transzaminázszint-emelkedés (GPT és GOT) a normálérték felső határának (ULN) ≤ 3 -szorosa volt. A normálérték felső határának > 3 -szorosa és ≤ 5 -szöröse közé, valamint a normálérték felső határának > 5 -szöröse fölé történő emelkedés gyakorisága alacsony volt, ami gyakrabban alakult ki a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, mint a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (3. táblázat). Súlyosság és terápiás csoport szerint hasonló gyakorisági mintázatot figyeltek meg a 2 éves III. fázisú arthritis psoriatica klinikai vizsgálat végéig.

3. táblázat: A transzamináz-aktivitás emelkedéssel bíró betegek gyakorisága a vizsgálat megkezdése után, két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban

	24 héten keresztül ^a			1 éven keresztül ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c
GPT					
$> 1 \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
$> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
GOT					
$> 1 \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
$> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$	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 placebokontrollos időszak

^b a vizsgálat megkezdésekor placebóra randomizált, majd keresztezett elrendezésben guszelkumabot kapó betegeket nem tartalmaz

^c azoknak a betegeknek a száma, akiknél a vizsgálat megkezdése után legalább egy specifikus laboratóriumi vizsgálat történt az adott időszakon belül

A psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban 1 év alatt a transzaminázszint (GPT és GOT) emelkedésének gyakorisága a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis esetén hasonló volt ahhoz, amit a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis mellett az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. Öt éven keresztül a transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága nem növekedett a guszelkumab-kezelés éveinek számával. A legtöbb transzaminázszint-emelkedés a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosa volt.

A legtöbb esetben a transzaminázok emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos indukciós periódusban (0–12. hét) emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (a betegek 1,7%-ánál), mint a placebocsoportban (a betegek 0,6%-ánál). A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 3,4%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 4,1%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 2,4%-ával.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok laboratóriumi vizsgálatait alapján a GPT- vagy a GOT-aktivitások emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt,

mint amit az arthritis psoriaticában végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos periódusban (12. hét) a GPT- (a betegek < 1%-ánál) és a GOT- (a betegek < 1%-ánál) aktivitására vonatkozó normálérték felső határa 3-szorosának megfelelő vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN $\geq 3\times$) számoltak be a guszelkumabbal kezelt betegeknek. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban a GPT- és/vagy a GOT-aktivitására vonatkozó normálérték felső határának 3-szorosával megegyező vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN $\geq 3\times$) a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,7%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,6%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 1,9%-ával. A legtöbb esetben a transzaminázok aktivitásának emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Csökkent neutrophilszám

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (0,9%), mint a placebocsoportban (0%). Egy éven keresztül a csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról a guszelkumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál számoltak be. A legtöbb esetben a vér csökkent neutrophilszáma enyhe és átmeneti jellegű volt, nem járt fertőzéssel, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Gastroenteritis

Két III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt, a gastroenteritis gyakrabban fordult elő a guszelkumabbal kezelt csoportban (1,1%), mint a placebocsoportban (0,7%). A 264 hét alatt az összes guszelkumabbal kezelt beteg 5,8%-a jelentett gastroenteritist. A gastroenteritis mellékhatások nem voltak súlyosak, és 264 hét alatt nem vezettek a guszelkumab abbahagyásához. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt gastroenteritis arányok hasonlóak voltak a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észleltekhöz.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A két, 48 hetes III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban a guszelkumab-injekciók 0,7%-a és a placebo-injekciók 0,3%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. 264 hét alatt a guszelkumab-injekcióknak 0,4%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók fokozatukat tekintve általában enyhe – közepes erősségűek voltak; egyik sem számított súlyos mellékhatásnak, és egy vezetett a guszelkumab abbahagyásához.

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban 24 héten keresztül az injekció beadási helyén fellépő 1 vagy több reakcióról beszámoló betegek száma alacsony volt, és kissé magasabb volt a guszelkumab-csoportokban, mint a placebocsoportban: 5 (1,3%) beteg a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, 4 (1,1%) beteg a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 1 (0,3%) beteg a placebocsoportban. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokból egy beteg hagyta abba a guszelkumabot az injekció beadási helyén fellépő reakció miatt a placebokontrollos időszak alatt. Egy éven keresztül az 1 vagy több, az injekció beadási helyén fellépő reakcióról beszámoló betegek aránya 1,6% volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 2,4% volt a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban. Összességében az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt, az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal járó injekciók aránya hasonló volt a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észleltekhöz.

A colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú, 44 héten át tartó klinikai vizsgálatában azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 1 vagy több, guszelkumabra adott, injekció helyén észlelt reakcióról számoltak be, 7,9% volt (az injekciók 2,5%-a) a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban (a 200 mg guszelkumabot két, 100 mg-os injekcióban adták a colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú klinikai vizsgálatában), és nem volt injekció helyén észlelt reakció a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban. A legtöbb, injekció helyén észlelt reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

A Crohn-betegségben végzett II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 4,1% volt (az injekciók 0,8%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapók terápiás csoportjában, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 1,4% volt (az injekciók 0,6%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapó betegeknél, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. Általánosságban az injekció beadási helyén fellépő reakciók enyhék voltak, és egy sem volt súlyos.

Egy Crohn-betegségben végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 7% volt (az injekciók 1,3%-a) abban a terápiás csoportban, amelyben a betegek 400 mg subcutan indukciót kaptak, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 4,3% volt (az injekciók 0,7%-a) abban a csoportban, amelyben a betegek 400 mg guszelkumabot kaptak subcutan indukcióban, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. A legtöbb, az injekció beadási helyén fellépő reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

Immunogenitás

A guszelkumab immunogenitását egy szenzitív és gyógyszerertoleráns immunoassay-vel értékelték.

Az összesített II. fázisú és III. fázisú, psoriasisos és arthritis psoriaticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok analízisében a guszelkumabbal kezelt betegek 5%-ánál ($n = 145$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 52 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 8%-nak ($n = 12$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 0,4%-át teszi ki. Az összesített III. fázisú vizsgálatok analízisében guszelkumabbal kezelt, psoriasisos betegek körülbelül 15%-ánál alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 264 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 5%-nak voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt beteg 0,76%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek kialakulása nem járt alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt, psoriasisos gyermekek és serdülők 18%-ánál ($n = 21$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 44 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, egyiknek sem voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak minősíthetők. A guszelkumab elleni antitestek nem voltak hatással sem a farmakokinetikára, sem a klinikai hatásosságra, sem pedig az injekció beadási helyén kialakuló reakciók fellépésére. Azonban a guszelkumab elleni antitestekre pozitív betegek száma túl alacsony ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni a guszelkumab hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél végzett II. és III. fázisú vizsgálatok összesített analíziseiben a guszelkumabbal legfeljebb 56 hétig kezelt betegek megközelítőleg 12%-ánál ($n = 58$) gyógyszerellenes antitestek alakultak ki. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 16%-uknak ($n = 9$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 2%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok analíziseiben, ahol a betegeket intravénás indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 5%-ánál ($n = 30$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 7%-nak ($n = 2$) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 0,3%-át teszi ki. Egy Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál ($n = 24$) alakultak ki

gyógyszerellenes antitestek. Ezek közül a betegek közül 13%-nak ($n = 3$) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 1%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

Gyermekek és serdülők

Plakkos psoriasis

A guszelkumab biztonságosságát egy placebo- és aktív kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Ebben a klinikai vizsgálatban 52 hétig terjedően értékelték a biztonságosságot 120, 6. és betöltött 18. életév közötti beteg esetében. A 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal vagy 100 mg-os előretöltött fecskendővel subcutan beadott guszelkumab biztonságossági profilja a 6. és betöltött 18. életév közötti betegeknél konzisztens volt a felnőtt plakkos psoriasisos betegeknél jelentett biztonságossági profillal (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A guszelkumabot intravénásan legfeljebb 1200 mg-os dózisban, valamint subcutan legfeljebb 400 mg-os dózisban, egyszeri adagolás mellett alkalmazták egy vizit alkalmával a klinikai vizsgálatok során, úgy hogy dóziskorlátozó toxicitás nem lépett fel. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jel vagy tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC16.

Hatásmechanizmus

A guszelkumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest (mAb), ami az antigénkötő helyen nagy specificitással és affinitással, szelektív módon kötődik az interleukin 23 (IL-23) proteinhez. Az IL-23 egy citokin, ami szerepet játszik a gyulladásos reakciókban és az immunválaszban. A guszelkumab blokkolja az IL-23 receptorához való kötődését, ezáltal gátolja a sejten belüli IL-23-dependens jelátviteli folyamatokat és a proinflammatorikus citokinek felszabadulását.

Az IL-23 szintje a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrében emelkedett. *In vitro* modellekben kimutatták, hogy a guszelkumab azáltal gátolja az IL-23 biológiai aktivitását, hogy blokkolja a sejtfelszíni IL-23-receptorral való kölcsönhatását, megszakítja az IL-23 által mediált szignalizációt, aktivációt és citokinkaskádót. A guszelkumab plakkos psoriasisban és arthritis psoriaticában a klinikai hatását az IL-23 citokin útvonal blokkolásán keresztül fejti ki.

Kimutatták, hogy psoriasisban az IL-23 legfőbb forrásai a gyulladt szövetekben lévő, Fc-gamma receptor-1-et (CD64) expresszáló myeloid sejtek. Igazolták, hogy a guszelkumab *in vitro* blokkolja az IL-23-at, és kötődik a CD64-hez. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a guszelkumab a gyulladás celluláris forrásánál képes neutralizálni az IL-23-at.

Farmakodinámiás hatások

Egy I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés az IL-23/Th17 útvonal gének és a psoriasis-asszociált génexpressziós profilok csökkent expresszióját eredményezte, amint azt a kiindulási eredményekhez képest a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrlézióinak biopsziáiból nyert mRNS analízisei mutatták a 12. héten. Ugyanebben az I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés a psoriasis hisztológiai eredményeinek javulását is eredményezte a 12. héten, beleértve az epidermis vastagságának és a T-sejt sűrűségnek a csökkenését is. Emellett a II. fázisú és III. fázisú, plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban a szérumszintjének placebohoz viszonyított csökkenését észlelték a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Ezek az eredmények konzisztensek a guszelkumab-kezelés mellett plakkos psoriasis esetén megfigyelt kedvező klinikai hatással.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél a III. fázisú vizsgálatokban a vizsgálat megkezdésekor az akut fázis fehérje C-reaktív protein szérumszintje, a szérumszintje amyloid A és IL-6, valamint a Th17 effektor citokin IL-17A, IL-17F és IL-22 szérumszintje emelkedett volt. A guszelkumab a kezelés elkezdését követő 4 héten belül csökkentette ezeknek a fehérjéknek a szintjét. A guszelkumab a 24. hétre a kiindulási értékhez, valamint a placebohoz képest is tovább csökkentette ezeknek a proteineknek a szintjét.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Plakkos psoriasis felnőtteknél

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél, akik fototerápiára vagy szisztémás kezelésre vártak.

VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálat

Két vizsgálat (VOYAGE 1 és VOYAGE 2) értékelte a guszelkumab placebohoz és adalimumabhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát 1829 felnőtt betegnél. A guszelkumabra randomizált betegek (N = 825) 100 mg-ot kaptak a 0. és a 4. héten, és azt követően 8 hetenként 48 héten keresztül (VOYAGE 1) és 20 héten keresztül (VOYAGE 2). Az adalimumabra randomizált betegek (N = 582) 80 mg-ot kaptak a 0. és 40 mg-ot az 1. héten, és azt követően 2 hetenként 40 mg-ot 48. héten keresztül (VOYAGE 1) és 23 héten keresztül (VOYAGE 2). Mindkét vizsgálatban a placebohoz randomizált betegek (N = 422) 100 mg-ot kaptak a 16. és a 20. héten, és 8 hetenként azt követően. A VOYAGE 1 vizsgálatban minden beteg, beleértve azokat is, akiket a 0. héten adalimumabra randomizáltak, az 52. héten nyílt elrendezésben 8 hetente adott guszelkumabot kezdett kapni. A VOYAGE 2 vizsgálatban azok, a 0. héten guszelkumabra randomizáltak, akik Psoriasis Area and Severity Index (PASI – psoriasisos terület és súlyossági index) 90 reszponderek voltak a 28. héten, ismét randomizálásra kerültek, és vagy folytatták a 8 hetenkénti guszelkumab-kezelést, vagy placebót kaptak (megvonásos kezelés). Azoknál a betegeknél, akiknél leállították, újakezdték a guszelkumab alkalmazását (az ismételt kezelés időpontjában, 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente adagolva), amikor a 28. heti PASI-javulás legalább 50%-os csökkenését tapasztalták náluk. Azok a 0. héten adalimumabra randomizáltak, akik PASI 90 non-reszponderek voltak, a 28. és a 32. héten, majd azt követően 8 hetente guszelkumabot kaptak. A VOYAGE 2 vizsgálatban minden beteg a 76. héten nyílt elrendezésben 8 hetente adott guszelkumabot kezdett kapni.

A betegség kiindulási jellemzői konzisztensek voltak a VOYAGE 1 és 2 vizsgálat vizsgálati populációjában, sorrendben az érintett testfelszín (*body surface area* – BSA) mediánértéke 22% és 24% volt, a kiindulási PASI-pontszám mediánja mindkét vizsgálatban 19 volt, a kiindulási bőrgyógyászati életminőségi index (*dermatology quality of life index* – DLQI) medián pontszáma 14 és 14,5 volt, a kiindulási, vizsgálatot végző általi globális értékelés pontszáma (*Investigator Global Assessment* – IGA) a betegek 25%-ánál és 23%-ánál volt súlyos, és a betegek 19%-ánál és 18%-ánál szerepelt az anamnézisben arthritis psoriatica.

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálat összes betege közül sorrendben 32% és 29% nem kapott korábban se konvencionális szisztémás kezelést, se biológiai terápiát, 54% és 57% kapott korábban fototerápiát, és

62% és 64% kapott korábban konvencionális szisztémás kezelést. Mindkét vizsgálatban a betegek 21%-a kapott korábban biológiai terápiát, közülük 11% kapott legalább egy tumornecrosis faktor alfa (TNF α)-ellenes szert, és körülbelül 10%-uk kapott egy IL-12-/IL-23-ellenes szert.

A guszelkumab hatásosságát a teljes bőrbetegségre, a regionális betegségre (hajás fejbőr, kéz és láb és köröm), valamint az életminőségre és a betegek által jelentett eredményekre vonatkozóan értékelték. A VOYAGE 1 és 2 vizsgálat elsődleges összetett végpontja a 16. héten a placebohoz képest „tisztá” vagy „minimális” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0/1) és PASI 90 választ elérő betegek aránya volt (lásd 4. táblázat).

Teljes bőrbetegség

A guszelkumab-kezelés a betegségaktivitás mértékének placebohoz és adalimumabhoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 16. héten, és az adalimumabhoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 24. és 48. héten. Az elsődleges és a jelentősebb másodlagos vizsgálati végpontokra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi, 4. táblázat mutatja.

4. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban észlelt klinikai válaszreakció összefoglalása

	A betegek száma (%)					
	placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guszelkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	placebo (N = 248)	VOYAGE 2 guszelkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
16. hét						
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. hét						
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. hét						
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 a guszelkumab és a placebo összehasonlítása esetén.

^b p < 0,001 a guszelkumab és az adalimumab összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

^c p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, az elsődleges összetett végpontok esetén.

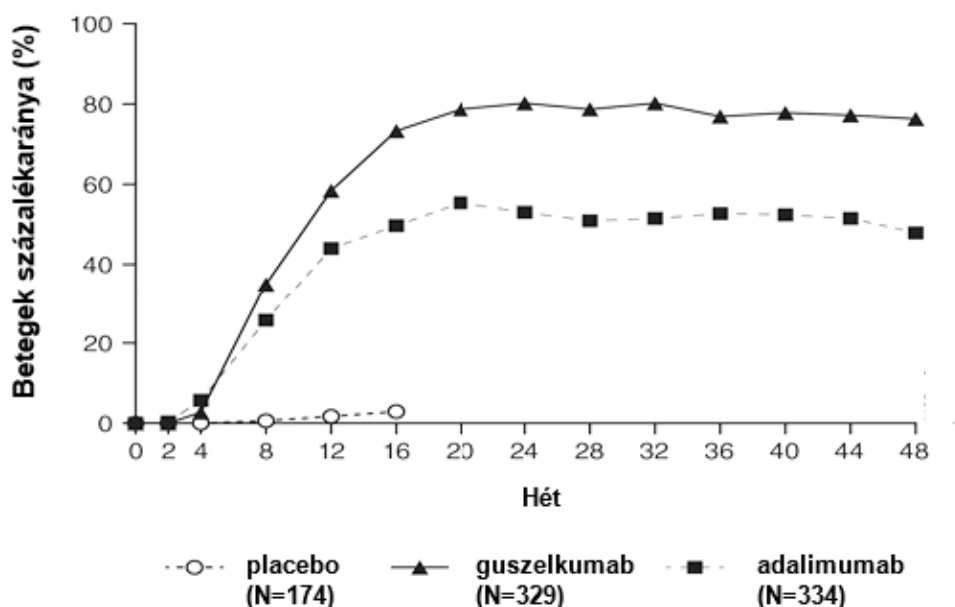
^d a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^e p < 0,001 a guszelkumab és az adalimumab összehasonlítása esetén.

A válaszreakció időbeni alakulása

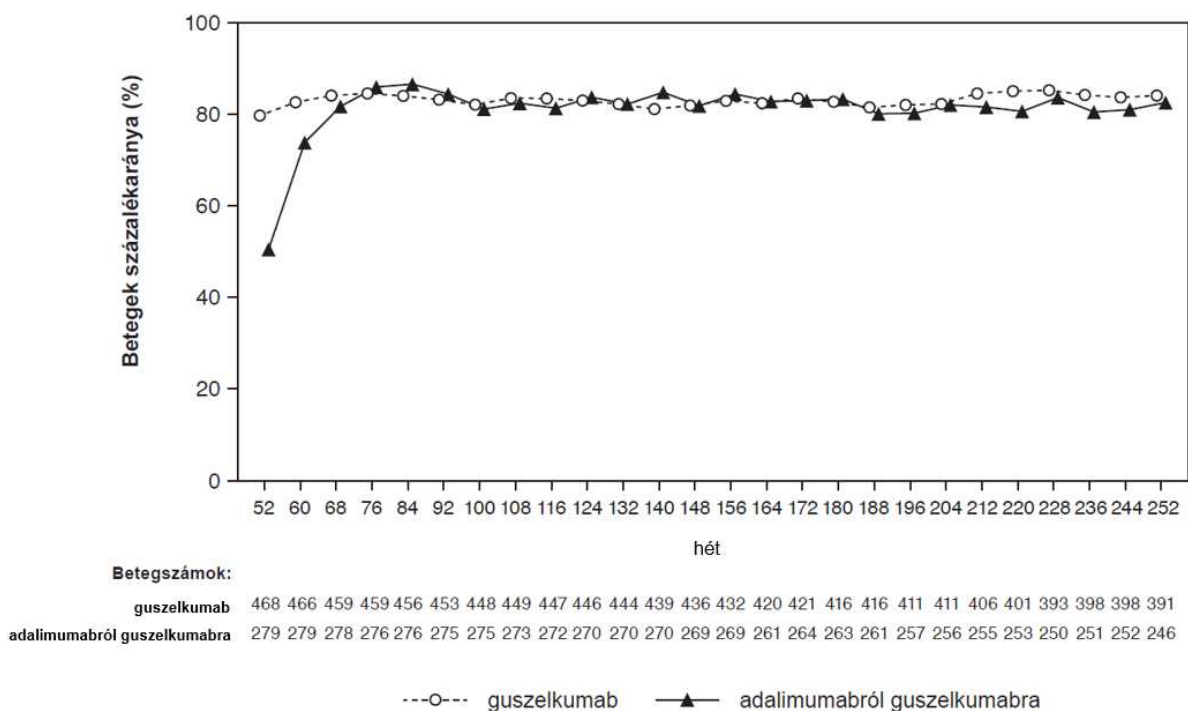
A guszelkumab gyors hatáskezdetet mutatott, és a placebohoz viszonyítva a PASI szignifikánsan nagyobb százalékos javulását eredményezte már a 2. héten (p < 0,001). A PASI 90 választ elérő betegek százalékaránya a 8. héttől számszerűen magasabb volt a guszelkumab, mint az adalimumab esetén, és a különbség a maximumát megközelítőleg a 20. héten érte el (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és 48. héten keresztül fennmaradt (VOYAGE 1 vizsgálat) (lásd 1. ábra).

1. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya 48 hét során, kontrollvizsgálatonként (a 0. héten randomizált betegek), a VOYAGE 1 vizsgálatban



A VOYAGE 1 vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik folyamatos guselkumab-kezelést kaptak, a PASI 90 válaszarány fennmaradt az 52. héttől a 252. hétig. Azoknál a betegeknél, akiket adalimumabra randomizáltak a 0. héten, és az 52. héten átváltottak guselkumabra, a PASI 90 válasz aránya emelkedett az 52. héttől a 76. hétig, és aztán fennmaradt a 252. hétig (lásd 2. ábra).

2. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya a VOYAGE 1 vizsgálat nyílt fázisában



A guselkumab hatásosságát és biztonságosságát az életkorra, a nemre, a rasszra, a testtömegre, a plakkok lokalizációjára, a PASI kiindulási súlyosságára, az egyidejűleg fennálló arthritisz psoriaticára és a korábbi, biológiai terápiával végzett kezelésre való tekintet nélkül igazolták. A guselkumab

hatásos volt a korábban konvencionális szisztémás kezelést nem kapott, a korábban biológiai terápiát nem kapott és a korábban biológiai terápiát kapott betegeknél.

A VOYAGE 2 vizsgálatban a fenntartó guszelkumab-kezelést kapó betegek 88,6%-a volt PASI 90 reszponder a 48. héten, szemben azoknak a betegeknek a 36,8%-ával, akiknél a 28. héten abbahagyták a kezelést ($p < 0,001$). A PASI 90 válasz megszűnését már 4 héttel a guszelkumab-kezelés abbahagyása után észlelték, a PASI 90 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 15 hét volt. Azok közül a betegek közül, akiknél leállították a kezelést, majd később újrakezdték a guszelkumab alkalmazását, 80%-nál visszatért a PASI 90 válasz, amikor azt a kezelés újrakezdése után 20 héttel értékelték.

A VOYAGE 2 vizsgálatban aközül a 112, adalimumabra randomizált beteg közül, aki nem ért el PASI 90 választ a 28. héten, 66% ért el PASI 90 választ 20 hetes és 76% a 44 hetes guszelkumab-kezelés után. Továbbá, a VOYAGE 2 vizsgálatban a 95, guszelkumabra randomizált beteg közül, aki a 28. héten nem ért el PASI 90 választ, 36% és 41% arányban érték el PASI 90 választ a további 20, illetve 44 hetes guszelkumab-kezelés mellett. Nem észlelték új biztonságossági problémát azoknál a betegeknél, akiket adalimumabról guszelkumabra állítottak át.

Regionális betegség

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegeknél a placebohoz viszonyítva szignifikánsan javult a 16. héten a hajás fejbőr, kéz és láb valamint a köröm psoriasis (sorrendben a Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA – vizsgálatot végző általi, scalp-specifikus globális értékelés], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA – a kezek és/vagy lábak orvos általi globális értékelése], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA – a körömök orvos általi globális értékelése] és a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI – körömpsoriasis súlyosság index] segítségével értékelve) ($p < 0,001$, 5. táblázat). A guszelkumab adalimumabhoz viszonyított szuperioritását igazolták a hajás fejbőr és a kéz és láb pikkelysömöre esetén a 24. héten (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és a 48. héten (VOYAGE 1 vizsgálat) ($p \leq 0,001$), kivéve a kéz és láb pikkelysömöre esetén a 24. héten (VOYAGE 2 vizsgálat) és a 48. héten (VOYAGE 1 vizsgálat) ($p < 0,05$).

5. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban észlelt, a regionális betegség válaszreakcióinak összefoglalása

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guszelkumab	adalimumab	placebo	guszelkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
16. hét	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. hét	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. hét	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
Százalékos javulás, átlag (SD)						
16. hét	-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 Csak olyan betegek, akiknél a kiindulási ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-pontszám ≥ 2 , vagy a kiindulási NAPSI-pontszám > 0 .

^b Csak olyan betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésétől az ss-IGA- és/vagy a hf-PGA ≥ 2 fokozatú javulását érték el.

^c $p < 0,001$ a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

^d a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^e $p < 0,001$ a guszelkumab és az adalimumab összehasonlítása esetén.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség / A betegek által jelentett eredmények

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban a bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index – DLQI) segítségével mért, az egészségi állapottal összefüggő életminőség és a betegek által

jelentett, psoriasis okozta jelek (viszketés, fájdalom, égő érzés, szúró fájdalom és bőrfeszesség) és tünetek (bőrszárazság, berepedezés, pikkelyes hámlás, a felhám lemezes leválása, bőrpír és vérzés), amelyeket a psoriasis okozta jelek és tünetek naplóval (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary – PSSD*) mértek, szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg a guszelkumabot kapó betegeknek a 16. héten, mint a placebót kapó betegeknek (6. táblázat). A betegek által jelentett eredmények javulására utaló jelek 24 héten (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és 48 héten (VOYAGE 1 vizsgálat) át fennmaradtak. A VOYAGE 1 vizsgálatban a folyamatos guszelkumab-kezelést kapó betegeknek ez a javulás fennmaradt a nyílt vizsgálati fázisban a 252. hétig (7. táblázat).

6. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban a 16. héten a betegek által jelentett eredmények összefoglalása

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guszelkumab	adalimumab	placebo	guszelkumab	adalimumab
DLQI , a betegek kiindulási pontszáma	170	322	328	248	495	247
A kiindulási értékhez viszonyított változás, átlag (szórás)						
16. hét	-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 tünetpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	129	248	273	198	410	200
Tünetpontszám = 0, n (%)						
16. hét	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD jelpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	129	248	274	198	411	201
Jelpontszám = 0, n (%)						
16. hét	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlítása esetén.

^b a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^c p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

7. táblázat: A VOYAGE 1 vizsgálat nyílt fázisában a betegek által jelentett eredmények összefoglalása

	guszelkumab			adalimumab-guszelkumab		
	76. hét	156. hét	252. hét	76. hét	156. hét	252. hét
DLQI pontszám > 1 a kiindulásnál, n	445	420	374	264	255	235
Betegek, akiknél a DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD tünetpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	347	327	297	227	218	200
Tünetpontszám = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD jelpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	347	327	297	228	219	201
Jelpontszám = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

A VOYAGE 2 vizsgálatban a placebót kapókhoz viszonyítva a guszelkumabbal kezelt betegeknek a kiindulási értékhez képest szignifikánsan nagyobb mértékben javult az egészségi állapottal összefüggő életminőség, a szorongás és a depresszió, valamint a munkaképesség korlátozottságát mutató mérőszám a 16. héten, amit sorrendben az egészségi állapot felmérésére szolgáló, 36 elemből álló

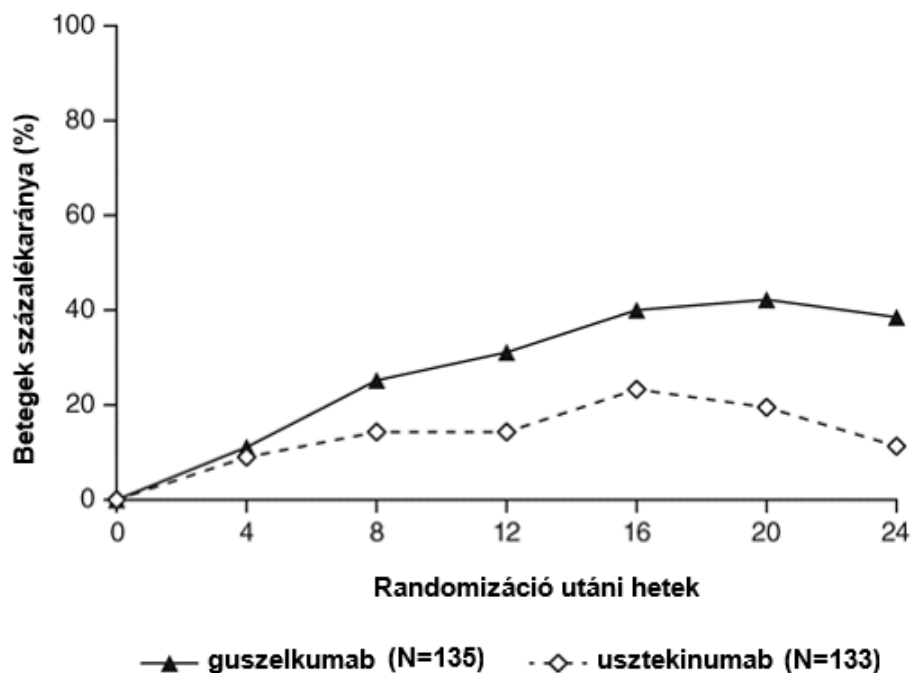
rövidített kérdőívvel (36-item Short Form – SF-36), a kórházi szorongás és depresszió skálával (*Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS), valamint a munkaképesség korlátozottságát mutató kérdőívvel (*Work Limitations Questionnaire* – WLQ) mérték. Az SF-36, HADS és WLQ javulása 48 héten keresztül és a vizsgálat nyílt fázisában 252 héten keresztül egyaránt fennmaradt a 28. héten fenntartó kezelésre randomizált betegeknél.

NAVIGATE

A NAVIGATE vizsgálat a guszelkumab hatásosságát értékelte az olyan betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak az usztekinumabra a 16. héten (vagyis azoknál, akik nem értek el „tisztá” vagy „minimális” válaszreakciót, ami a definíció szerint a ≥ 2 IGA-pontszám). Minden beteg (N = 871) nyílt elrendezésben usztekinumabot kapott (45 mg $\leq$ 100 kg és 90 mg $>$ 100 kg) a 0. és a 4. héten. A 16. héten 268, IGA ≥ 2 pontszámú beteget randomizálta vagy folyamatos, 12 hetenkénti usztekinumab-kezelésre (N = 133), vagy a 16. és 20. héten adott guszelkumab-kezelés elkezdésére (N = 135), amit 8 hetenkénti adása követett. A randomizált betegek kiindulási jellemzői hasonlóak voltak a VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban megfigyeltékhez.

A randomizáció után az elsődleges végpont azoknak a randomizációt követő, a 12. és 24. hetek közötti kontrollvizsgálatoknak a száma volt, ahol a betegek 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást értek el. A betegeket négyhetente vizsgálták, összesen négy kontrollvizsgálat alkalmával. A randomizáció időpontjában az usztekinumabra nem megfelelően reagáló betegek között a hatásosság szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg a guszelkumab-kezelésre átállított betegeknél, mint az usztekinumab-kezelést folytatóknál. A randomizációt követő 12. és 24. hét között a guszelkumabbal kezelt betegek kétszer olyan gyakran értek el 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást, mint az usztekinumabot kapó betegek (sorrendben átlag 1,5, illetve 0,7 kontrollvizsgálat, $p < 0,001$). Ezenkívül 12 héttel a randomizáció után a guszelkumabbal kezelt betegek nagyobb aránya ért el 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást (sorrendben 31,1%, illetve 14,3%, $p = 0,001$) és PASI 90 választ (sorrendben 48%, illetve 23%, $p < 0,001$), mint usztekinumabbal kezelt beteg. A guszelkumabbal és usztekinumabbal kezelt betegek között a válaszadási arányokban megmutatkozó különbségek már 4 héttel a randomizáció után észlelhetők voltak (sorrendben 11,1% és 9,0%), és a maximumot 24 héttel a randomizáció után érték el (lásd 3. ábra). Nem észleltek új biztonságossági problémát azoknál a betegeknél, akiket usztekinumabról guszelkumabra állítottak át.

3. ábra: „Tiszta” (0) vagy „minimális” (1) IGA-pontszámot és legalább 2 fokozatú IGA-pontszám javulást a 0. hétről a 24. hétig elérő betegek százalékos aránya a randomizáció után, kontrollvizsgálatok szerint, a NAVIGATE vizsgálatban



ECLIPSE

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát egy kettős vak vizsgálatban szekukinumabhoz viszonyítva is vizsgálták. A betegeket guszelkumabra (N = 534; 100 mg a 0., 4. héten, és azt követően 8 hetente) vagy szekukinumabra randomizálták (N = 514; 300 mg a 0., 1., 2., 3. és 4. héten, és azt követően 4 hetente). Az utolsó adat mindkét terápiás csoportban a 48. héten volt.

A kiindulási betegség jellemzői megegyeztek egy közepesen súlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő populációéval, a medián BSA 20%, a medián PASI-érték 18, és az IGA-érték súlyos volt a betegek 24%-ánál.

Az elsődleges végpontként a 48. héten értékelt PASI 90 válasz jobb volt guszelkumab, mint a szekukinumab kezelés mellett (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). Az összehasonlító PASI válaszadási arányokat a 8. táblázat mutatja be.

8. táblázat: PASI válaszadási arányok az ECLIPSE vizsgálatban

	A betegek száma (%)	
	guszelkumab (N = 534)	szekukinumab (N = 514)
Elsődleges végpont		
PASI 90 válasz a 48. héten	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Major másodlagos végpontok		
PASI 75 válasz mind a 12. héten, mind a 48. héten	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
PASI 75 válasz a 12. héten	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
PASI 90 válasz a 12. héten	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
PASI 100 válasz a 48. héten	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

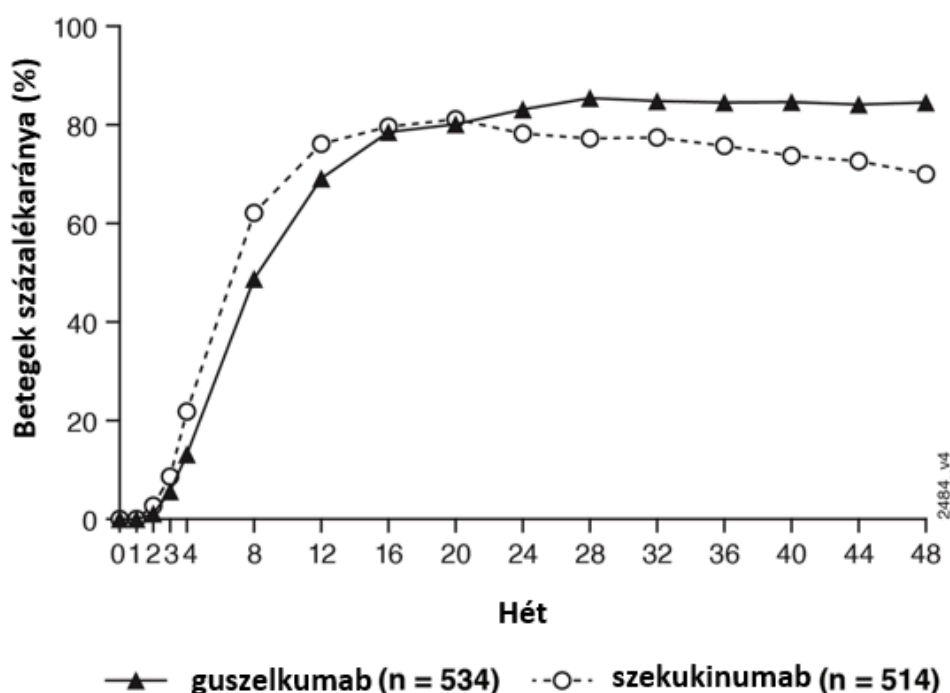
^a $p < 0,001$ a szuperioritás esetén

^b $p < 0,001$ a non-inferioritás esetén, $p = 0,062$ a szuperioritás esetén

^c formális statisztikai vizsgálatot nem végeztek

A 48 hét alatt észlelt guszelkumab és szekukinumab PASI 90 válaszadási arányokat a 4. ábra mutatja be.

4. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya 48 hét során, kontrollvizsgálatok szerint (a 0. héten randomizált betegek), az ECLIPSE vizsgálatban



Gyermekek és serdülők

Plakkos psoriasis gyermekeknél és serdülőknél

A guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kontrollként placebót és aktív biológiai összehasonlító készítményt alkalmazó vizsgálatban (PROTOSTAR) értékelték 120 olyan, 6. és betöltött 18. életév közötti, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg esetében, akik fototerápiára vagy szisztémás terápiára alkalmasak voltak, de esetükben a fototerápia és/vagy a topikális terápiák nem biztosítottak megfelelő betegségkontrollt. A PROTOSTAR vizsgálat két részből állt. Az 1. rész egy 16 hetes randomizált, kontrollként placebót és aktív biológiai összehasonlító készítményt alkalmazó időszakból állt, amit egy kontrollt nem alkalmazó időszak követett az 52. hétig, amelyben a guszelkumab-kezelést vagy abbahagyták majd újra kezdték, vagy először kezdték el azt alkalmazni. A 2. rész egy nyílt elrendezésű guszelkumab-karból állt, amely az 52. hétig tartott.

A beválasztott betegek IGA-pontszáma ≥ 3 volt a teljes betegség súlyosságát mérő 5 pontos skálán, a PASI értéke ≥ 12 , a minimum érintett BSA $\geq 10\%$ volt, és az alábbiak közül legalább egynek megfeleltek: 1) nagyon vastag laesiók, 2) az arc, a nemi szervek vagy a kéz/láb klinikailag releváns érintettsége, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ vagy 5) IGA = 4. A guttált, erythrodermás vagy pustularis psoriasisban szenvedő alanyokat kizárták.

Az 1. részben 92 olyan, a 6. és a betöltött 18. életév közötti beteget randomizáltak, akik a 0., 4. és 12. héten subcutan injekcióban kaptak vagy guszelkumabot (N = 41) vagy placebót (N = 25), vagy hetente aktív biológiai komparátort (N = 26). A 2. részben további 28 olyan, a 12. és a betöltött 18. életév közötti gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a vizsgálatba, akik a 0. és 4. héten, majd azt követően 8 hetente kaptak guszelkumabot subcutan injekcióban. A guszelkumab-csoportban a 70 kg alatti testtömegű betegek 1,3 mg/ttkg-ot kaptak a 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal, a 70 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek pedig 100 mg-ot kaptak előretöltött fecskendővel.

Az elsődleges társvégpontok a következők voltak: a PASI 75 választ elérő betegek aránya, valamint a „tisztá” vagy „minimális” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0/1) elérő betegek aránya a 16. héten. A másodlagos végpontok a következők voltak: azon betegek aránya, akik PASI 90 választ, „tisztá” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0), PASI 100 választ értek el a 16. héten.

A klinikai vizsgálat kontrollos részében részt vevő 92 beteg esetében a kiindulási demográfiai jellemzők általában összehasonlíthatóak voltak a kezelési csoportok között. Összességében, több mint 55% férfi volt, 85% fehér bőrű, az átlagos testtömeg körülbelül 57,3 kg, az átlagos életkor pedig 12,9 év volt úgy, hogy a betegek 33%-a volt 12 év alatti.

A betegség kiindulási jellemzői általánosságban összevethetők voltak a kezelési csoportokban: a BSA kiindulási mediánértéke 20% volt, a PASI-pontszám kiindulási mediánja körülbelül 17 volt, a kiindulási IGA-pontszám a betegek 20%-ánál (placebo) és 24%-ánál (guszelkumab) minősült súlyosnak, és a betegek 3,3%-ánál szerepelt az anamnézisben arthritis psoriatica.

Teljes bőrbetegség

A guszelkumab-kezelés hatására szignifikánsan javult a betegségaktivitás mértéke a placebohoz viszonyítva a 16. hétre. A vizsgálati végpontokra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi, 9. táblázat mutatja.

9. táblázat: A PROTOSTAR vizsgálat 16. hetében mért végpontok összefoglalása

	Placebo (N = 25)	Guszelkumab (N = 41)	p-érték
IGA-pontszám 0 (tiszt) vagy 1 (minimális), N (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
IGA-pontszám 0 (tiszt), N (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
PASI 75 válasz, N (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
PASI 90 válasz, N (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
PASI 100 válasz, N (%)	0	14 (34,1%)	0,002
A CDLQI változása a kiindulási értékhez képest, LS Mean (95%-os CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI: Gyermekek bőrgyógyászati életminőségi indexe (Children's Dermatology Life Quality Index)

^a LS (*least square*) Mean: legkisebb négyzetek átlaga

A PROTOSTAR vizsgálat 1. részében szereplő 16 hetes placebokontrollos időszak után kivonták a kezelésből azokat a guszelkumab-kezelésben részesülő betegeket, akik a 16. héten elérték a PASI 90-et. A PASI 90 válasz megszűnését már 12 héttel a guszelkumab-kezelés abbahagyása után észlelték, a PASI 90 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 24 hét volt. A 16. hétre a PASI 90 választ el nem érő, guszelkumab-kezelésben részesült betegek közül a további 32 hétig folytatólagosan guszelkumab-kezelést kapó betegek 72,2%-a adott PASI 75 választ az 52. héten, 61,1%-uk pedig PASI 90 választ ért el az 52. héten.

Azok közül a 0. héten placebo-ra randomizált betegek közül, akik a 16. héten nem érték el a PASI 90 választ, és átálltak a guszelkumab-kezelésre, 95,0%-uk érte el a PASI 75, illetve 65,0%-uk a PASI 90 választ az 52. héten.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Gyermekek és serdülők

A közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő, 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal vagy 100 mg-os előretöltött fecskendővel subcutan beadott, guszelkumabbal kezelt 6. és betöltött 18. életév közötti gyermek- és serdülőkorú betegeknél (lásd 4.2 pont) a guszelkumab a 20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérum-völgykoncentrációt, amely a felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt.

A javasolt adagolási rend a felnőttekéhez hasonló, előre jelzett guszelkumab-expozíciót eredményez a szérumban a plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek teljes testtömeg-tartományában.

Felnőttek

Felszívódás

Egyszeri 100 mg-os subcutan injekció egészséges vizsgálati alanyoknak történt adása után a guszelkumab $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ -es ($\pm$ SD) maximális szérumkoncentrációt ($C_{\max}$) ért el az adagolást követően megközelítőleg 5,5 nappal. Becslések szerint a guszelkumab abszolút biohasznosulása egy egyszeri 100 mg-os subcutan injekció beadása után megközelítőleg 49% volt egészséges vizsgálati alanyoknál.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a guszelkumab a 20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt, 100 mg guszelkumab 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő subcutan beadását követően. A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos ($\pm$ SD) szérum guszelkumab völgykoncentráció két III. fázisú vizsgálatban a plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ és $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$ volt.

Eloszlás

Egészséges vizsgálati alanyoknak történő egyszeri intravénás adás után a terminális fázis alatti átlagos eloszlási térfogat (V_z) megközelítőleg a 7 és 10 liter közötti tartományba esett a vizsgálatokban.

Biotranszformáció

A guszelkumab pontos metabolizálódási útvonalát nem határozták meg. Mint humán IgG monoklonális antitest, a guszelkumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-kkel azonos módon, várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Elimináció

Egészséges vizsgálati alanyoknál egyszeri intravénás adagolás után az átlagos szisztémás clearance (CL) $0,288\text{--}0,479 \text{ l/nap}$ tartományba esett a vizsgálatokban. A guszelkumab átlagos felezési ideje ($T_{1/2}$) megközelítőleg 17 nap volt egészséges vizsgálati alanyoknál, és körülbelül 15–18 nap plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a vizsgálatokban.

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők, a *per os* adott kortikoszteroidok és a szokásos szintetikus DMARD-ok, mint például az MTX egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab clearance-ét.

Linearitás/nonlinearitás

A guszelkumab szisztémás expozíciója ($C_{\max}$ és AUC) a 10–300 mg egyszeri subcutan injekciók adása után egészséges vizsgálati alanyoknál vagy plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek specifikus vizsgálatot a vese- vagy májkárosodásnak a guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatása meghatározására. Az intakt guszelkumabnak, ami egy IgG típusú monoklonális antitest, renális eliminációja várhatóan alacsony, és csekély jelentőségű. Ehhez hasonlóan, a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja az IgG típusú monoklonális antitest guszelkumab clearance-ét, ami főként intracelluláris katabolizmuson keresztül eliminálódik. A felnőtteknél végzett populációs farmakokinetikai analízisek alapján a kreatinin-clearance vagy a májfunkció nem gyakorolt jelentős hatást a guszelkumab clearance-ére.

Testtömeg

A guszelkumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömeg növekedésével együtt növekszik, a dózist pedig 40 kg-ig a testtömeg alapján határozzák meg.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, pre- és posztnatális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a guszelkumab intravénás és subcutan alkalmazási módzatok mellett jól tolerálható volt. A majmoknak adott hetenkénti 50 mg/kg-os subcutan dózis olyan expozíciós (AUC) értékeket eredményezett, amelyek legalább 23-szorosan meghaladták az intravénásan adott 200 mg-os dózist követő maximális klinikai expozíciót. Ezenkívül a közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban vagy egy célzott cardiovascularis farmakológiai biztonságossági vizsgálatban nem észleltek káros immunotoxicitási vagy cardiovascularis farmakológiai biztonságossági hatásokat.

Nem észleltek preneoplasticus elváltozásokat a legfeljebb 24 hétig kezelt állatok kórszövettani vizsgálatakor, vagy a 12 hetes regenerációs időszak után, amely alatt a hatóanyag kimutatható volt a szérumban.

A guszelkumabbal mutagenitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A 28. posztnatális napon a guszelkumab nem volt kimutatható a laktáló közönséges makákók tejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80 (E433)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

0,45 ml oldat, automatikus tűvédővel felszerelt és állítható dózisválasztó dugattyúval ellátott, egyszer használatos előretöltött injekciós tollba kiszerelt előretöltött üvegfecskendőben.

A Tremfya 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Tremfya injekció beadása előtt, az előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből ki kell venni, és azt a saját dobozában hagyva 30 percet várni kell, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen. Az előretöltött injekciós tollat nem szabad felrázni!

Az alkalmazás előtt javasolt az előretöltött injekciós toll vizuális ellenőrzése. Az oldatnak tisztának, színtelennek vagy enyhén sárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. A Tremfya nem alkalmazható, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz.

Minden egyes csomagolásban megtalálható egy „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztató, ami részletesen leírja az előretöltött injekciós toll előkészítését és alkalmazását.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/012 1 előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban, előretöltött fecskendőnként.

A guszelkumab teljes egészében humán immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonális antitest (mAb), amit kínaihörcsög-petefészek- (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,5 mg polisorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat tiszta, színtelen vagy világossárga, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat, pH-jának célértéke 5,8 és ozmolaritása megközelítőleg 367,5 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Plakkos psoriasis felnőtteknél

A Tremfya a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

Plakkos psoriasis gyermekeknél és serdülőknél

A Tremfya a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott 6 éves kortól, olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

Arthritis psoriatica

A Tremfya monoterápiában vagy metotrexáttal (MTX) kombinálva az aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a korábbi, a betegség lefolyását módosító reumaellenes szerekkel (DMARD) végzett kezelésre adott válaszreakció inadekvát volt, vagy akik arra intoleránsak voltak (lásd 5.1 pont).

Colitis ulcerosa

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

Crohn-betegség

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ez a gyógyszer az olyan betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete alatt alkalmazandó, amelyekben alkalmazása javallott.

Adagolás

Plakkos psoriasis felnőtteknél

Javasolt dózisa 100 mg subcutan injekció a 0. és a 4. héten, amit egy 8 hetente (q8w) adott fenntartó dózis követ.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik 16 hetes kezelés után nem mutattak válaszreakciót.

Plakkos psoriasis gyermekeknél és serdülőknél (6. és betöltött 18. életév között)

6 évesnél idősebb és legalább 40 kg testtömegű gyermekek

Javasolt dózisa 100 mg subcutan injekció a 0. és a 4. héten, amit egy, 8 hetente (q8w) adott fenntartó dózis követ.

6 évesnél idősebb és 40 kg alatti testtömegű gyermekek

A 40 kg alatti testtömegű gyermekek számára a 45 mg/0,45 ml előretöltött injekciós toll érhető el. Az adagolást és az alkalmazás módját a Tremfya 45 mg/0,45 ml előretöltött injekciós toll alkalmazási előírásának 4.2 pontja ismerteti.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a gyermek- és serdülőkorú betegeknél, akik 24 hetes kezelés után nem mutattak válaszreakciót.

Arthritis psoriatica

Javasolt dózisa 100 mg subcutan injekció a 0. és a 4. héten, amit 8 hetente adott fenntartó dózis követ. Azoknál a betegeknél, akiknél a klinikai megítélés szerint nagy az ízületi károsodás kockázata, 4 hetente (q4w) 100 mg-os adagolási rend mérlegelhető (lásd 5.1 pont).

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik 24 hetes kezelés után nem mutattak válaszreakciót.

Colitis ulcerosa

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírását.
- vagy
- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó dózis (lásd 5.1 pont). A 200 mg-os dózissra vonatkozóan lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Crohn-betegség

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírását.

vagy

- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó adagolási rend (lásd 5.1 pont). A 200 mg-os dózissal kapcsolatban lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, akkor az adagot a lehető leghamarabb be kell adni. Ezt követően az adagolást az eredetileg tervezett időpontban kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében, és nagyon korlátozott mennyiségű az információ a 75 éves vagy annál idősebb betegekkel kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

Vese- vagy májkárosodás

A Tremfya-t ezekben a betegpopulációkban specifikusan nem vizsgálták. Általában ezeknek az állapotoknak várhatóan nincs jelentős hatása a monoklonális antitestek farmakokinetikai tulajdonságaira, ezért a dózis módosítása nem szükséges. A guszelkumab eliminációjára vonatkozó további információkat lásd az 5.2 pontban.

Gyermekek és serdülők

A Tremfya biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben és arthritis psoriaticában szenvedő betegek, valamint 6 évesnél fiatalabb, psoriasisban szenvedő betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazható. Az injekció beadási helyei közé tartozik a hasfal, a comb, valamint a felkar hátsó felszíne. A Tremfya-t nem szabad olyan területekre beadni, ahol a bőr érzékeny, véráláfutásos, vörös, indurált, megvastagodott vagy hámlik. Ha lehetséges, kerülni kell az injekció

psoriasisos bőrterületekre történő beadását.

A subcutan injekciózási technikát érintő megfelelő oktatás után a felnőtt beteg vagy a gondozó beadhatja a Tremfya injekciót, ha az orvos döntése szerint ez kivitelezhető. Ugyanakkor az orvosnak gondoskodnia kell a betegek megfelelő orvosi kontrollvizsgálatáról. A felnőtt betegek vagy a gondozó figyelmét fel kell hívni arra, hogy az oldat teljes mennyiségét a dobozban található, az „Alkalmazásra vonatkozó utasítók” című leírás szerint adja be. Gyermekek és serdülők nem alkalmazhatják önállóan a Tremfya-t.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

Klinikailag fontos, aktív fertőzések (pl. aktív tuberculosis, lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

A guszelkumab növelheti a fertőzés kockázatát. A kezelést semmilyen, klinikailag fontos, aktív fertőzésben szenvedő betegnél nem szabad elkezdni, amíg a fertőzés meg nem szűnik vagy adekvát módon kezelésre nem kerül.

A guszelkumabbal kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha klinikailag fontos krónikus vagy akut fertőzés okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek náluk. Ha a betegnél egy klinikailag jelentős vagy súlyos fertőzés alakul ki, vagy az nem reagál a standard kezelésre, akkor a beteget szorosan monitorozni kell, és a kezelést abba kell hagyni, amíg a fertőzés meg nem szűnik.

A tuberculosis-fertőzés kezelés előtti vizsgálata

A kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a tuberculosis-fertőzés (TBC) meglétét. A guszelkumabot kapó betegeknél a kezelés alatt és után gondosan monitorozni kell az aktív TBC-re utaló jeleket és tüneteket. A kezelés megkezdése előtt a TBC-ellenes kezelés is mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében látens vagy aktív TBC szerepel, és akiknél az adekvát kezelés nem bizonyítható.

Túlérzékenység

A forgalombahozatalt követően beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, beleértve az anaphylaxiát (lásd 4.8 pont). Néhány súlyos túlérzékenységi reakció több nappal a guszelkumab-kezelés után jelent meg, beleértve az urticariával és a dyspnoéval járó eseteket is. Ha súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, akkor a guszelkumab alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

A hepatikus transzaminázok szintjének emelkedése

Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a májenzimszintek emelkedésének megnövekedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg a 4 hetente guszelkumabbal kezelt betegeknel, szemben a 8 hetente guszelkumabbal vagy placebóval kezelt betegekkel (lásd 4.8 pont).

Amikor arthritis psoriaticában a guszelkumab 4 hetenkénti adását rendelik, akkor a kiindulási állapotban és ezután a betegek rutinellátása szerint a májenzimek értékelése javasolt. Ha a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT = alanin-amino-transzferáz/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT = aszpartát-amino-transzferáz/ASAT) aktivitásának emelkedését észlelik, és gyógyszer indukálta májkárosodás feltételezhető, akkor a kezelést átmenetileg meg kell szakítani, amíg ez a diagnózis kizárásra nem kerül.

Immunizáció

A kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell minden, az aktuális immunizációs irányelvek szerint szükséges immunizáció elvégzését. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat nem szabad alkalmazni a guszelkumabbal kezelt betegeknel. Az élő vagy inaktivált kórokozókat tartalmazó védőoltásokra adott válaszreakcióval kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Élő vírusokat vagy élő baktériumokat tartalmazó védőoltások beadása előtt a kezelést az utolsó adag után legalább 12 hétig ki kell hagyni, és a kezelés legkorábban a vakcináció után 2 héttel folytatható. A gyógyszert felíró orvosoknak el kell olvasniuk az adott vakcina alkalmazási előírásában az immunszuppresszív szerek vakcinációt követő, egyidejű alkalmazására vonatkozó, kiegészítő információt és útmutatást.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás a CYP450-szubsztrátokkal

Egy közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegekkel végzett I. fázisú vizsgálatban a midazolám, S-warfarin, omeprazol, dextrometorfán és koffein szisztémás expozíciójában (C_{max} és AUC_{inf}) az egyszeri adag guszelkumab adása után bekövetkező változások nem voltak klinikailag jelentősek, ami azt mutatja, hogy a guszelkumab és a különböző CYP-enzimek (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP1A2) szubsztrátjai közötti kölsönhatás nem valószínű. Nem szükséges a dózis módosítása, amikor a guszelkumabot CYP450-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmazzák.

Egyidejű immunszuppresszív kezelés vagy fototerápia

A psoriasisban végzett vizsgálatokban az immunszuppresszánsokkal, köztük a biológiai gyógyszerekkel vagy fototerápiával kombinált guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték. Az arthritis psoriaticában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy a metotrexát egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

A colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az immunmodulátorok (pl. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 12 hétig a kezelést követően.

Terhesség

A guszelkumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a vajúdás vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Tremfya alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a guszelkumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe a születés utáni első néhány napban és hamarosan alacsony koncentrációra csökken; következésképpen az anyatejjel táplált újszülöttre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a Tremfya-kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve. A guszelkumab állati anyatejbe (közönséges makákó) történő excretiójára vonatkozó információkat lásd az 5.3 pontban.

Termékenység

A guszelkumab humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tremfya nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a légúti fertőzés volt (a colitis ulcerosás betegeknél végzett vizsgálatokban a betegek megközelítőleg 8%-ánál, a Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban a betegek 11%-ánál és a psoriasisban és az arthritis psoriaticában érintetteknél végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 15%-ánál).

A Tremfya-val kezelt betegeknél az átfogó biztonságossági profil hasonló volt a psoriasisban, az arthritis psoriaticában, a colitis ulcerosában és a Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat mutatja a psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatokból, valamint a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó mellékhatásokat. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriái és gyakoriság szerint kerülnek megadásra, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

1. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések
	Nem gyakori	Herpes simplex fertőzés
	Nem gyakori	Tinea fertőzések
	Nem gyakori	Gastroenteritis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Túlérzékenység
	Ritka	Anaphylaxia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkíütés
	Nem gyakori	Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett transzamináz-aktivitás
	Nem gyakori	Csökkent neutrophilszám

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett transzamináz-aktivitás

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt a transzaminázok (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást, a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket, hypertransaminasaemiát is) emelkedett aktivitásáról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (8,6% a 4 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban és 8,3% a 8 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban), mint a placebo-csoportban (4,6%). Egy éven keresztül az emelkedett transzamináz-aktivitásról (lásd fent), mint mellékhatásról a betegek 12,9%-ánál számoltak be a 4 hetenkénti csoportban, és a betegek 11,7%-ánál a 8 hetenkénti csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok alapján a legtöbb transzaminázszint-emelkedés (GPT és GOT) a normálérték felső határának (ULN) ≤ 3 -szorososa volt. A normálérték felső határának > 3 -szorososa és ≤ 5 -szöröse közé, valamint a normálérték felső határának > 5 -szöröse fölé történő emelkedés gyakorisága alacsony volt, ami gyakrabban alakult ki a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, mint a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (2. táblázat). Súlyosság és terápiás csoport szerint hasonló gyakorisági mintázatot figyeltek meg a 2 éves III. fázisú arthritis psoriatica klinikai vizsgálat végéig.

2. táblázat: A transzamináz-aktivitás emelkedéssel bíró betegek gyakorisága a vizsgálat megkezdése után, két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban

	24 héten keresztül ^a			1 éven keresztül ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c
GPT					
> 1 ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 ≤ 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%
GOT					
> 1 ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 ≤ 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 placebokontrollos időszak

^b a vizsgálat megkezdésekor placebóra randomizált, majd keresztezett elrendezésben guszelkumabot kapó betegeket nem tartalmaz

^c azoknak a betegeknek a száma, akiknél a vizsgálat megkezdése után legalább egy specifikus laboratóriumi vizsgálat történt az adott időszakon belül

A psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban 1 év alatt a transzaminázszint (GPT és GOT) emelkedésének gyakorisága a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis esetén hasonló volt ahhoz, amit a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis mellett az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. Öt éven keresztül a transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága nem növekedett a guszelkumab-kezelés éveinek számával. A legtöbb transzaminázszint-emelkedés a normálérték felső határának ≤ 3-szorosa volt.

A legtöbb esetben a transzaminázok emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos indukciós periódusban (0–12. hét) emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (a betegek 1,7%-ánál), mint a placebocsoportban (a betegek 0,6%-ánál). A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 3,4%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 4,1%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 2,4%-ával.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok laboratóriumi vizsgálata alapján a GPT- vagy a GOT-aktivitások emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt, mint amit az arthritis psoriaticában végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos periódusban (12. hét) a GPT- (a betegek < 1%-ánál) és a GOT- (a betegek < 1%-ánál) aktivitására vonatkozó normálérték felső határa 3-szorosának megfelelő vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN ≥ 3×) számoltak be a guszelkumabbal kezelt betegeknél. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban a GPT- és/vagy a GOT-aktivitására vonatkozó normálérték felső határának 3-szorosával megegyező vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN ≥ 3×) a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,7%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,6%-ánál számoltak

be, szemben a placebocsoport 1,9%-ával. A legtöbb esetben a transzaminázok aktivitásának emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Csökkent neutrophilszám

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (0,9%), mint a placebocsoportban (0%). Egy éven keresztül a csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról a guszelkumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál számoltak be. A legtöbb esetben a vér csökkent neutrophilszáma enyhe és átmeneti jellegű volt, nem járt fertőzéssel, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Gastroenteritis

Két III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt, a gastroenteritis gyakrabban fordult elő a guszelkumabbal kezelt csoportban (1,1%), mint a placebocsoportban (0,7%). A 264 hét alatt az összes guszelkumabbal kezelt beteg 5,8%-a jelentett gastroenteritist. A gastroenteritis mellékhatások nem voltak súlyosak, és 264 hét alatt nem vezettek a guszelkumab abbahagyásához. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt gastroenteritis arányok hasonlóak voltak a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észleltekhöz.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A két, 48 hetes III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban a guszelkumab-injekciók 0,7%-a és a placeboinjekciók 0,3%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. 264 hét alatt a guszelkumab-injekcióknak 0,4%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók fokozatukat tekintve általában enyhe – közepes erősségűek voltak; egyik sem számított súlyos mellékhatásnak, és egy vezetett a guszelkumab abbahagyásához.

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban 24 héten keresztül az injekció beadási helyén fellépő 1 vagy több reakcióról beszámoló betegek száma alacsony volt, és kissé magasabb volt a guszelkumab-csoportokban, mint a placebocsoportban: 5 (1,3%) beteg a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, 4 (1,1%) beteg a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 1 (0,3%) beteg a placebocsoportban. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokból egy beteg hagyta abba a guszelkumabot az injekció beadási helyén fellépő reakció miatt a placebokontrollos időszak alatt. Egy éven keresztül az 1 vagy több, az injekció beadási helyén fellépő reakcióról beszámoló betegek aránya 1,6% volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 2,4% volt a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban. Összességében az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt, az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal járó injekciók aránya hasonló volt a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észlelthez.

A colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú, 44 héten át tartó klinikai vizsgálatában azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 1 vagy több, guszelkumabra adott, injekció helyén észlelt reakcióról számoltak be, 7,9% volt (az injekciók 2,5%-a) a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban (a 200 mg guszelkumabot két, 100 mg-os injekcióban adták a colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú klinikai vizsgálatában), és nem volt injekció helyén észlelt reakció a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban. A legtöbb, injekció helyén észlelt reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

A Crohn-betegségben végzett II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 4,1% volt (az injekciók 0,8%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapók terápiás csoportjában, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 1,4% volt (az injekciók 0,6%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapó betegeknél, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. Általánosságban az injekció beadási helyén fellépő reakciók enyhék voltak, és egy sem volt súlyos.

Egy Crohn-betegségben végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a

guszelkumabban kapcsolatban, 7% volt (az injekciók 1,3%-a) abban a terápiás csoportban, amelyben a betegek 400 mg subcutan indukciót kaptak, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 4,3% volt (az injekciók 0,7%-a) abban a csoportban, amelyben a betegek 400 mg guszelkumabot kaptak subcutan indukcióban, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. A legtöbb, az injekció beadási helyén fellépő reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

Immunogenitás

A guszelkumab immunogenitását egy szenzitív és gyógyszerertoleráns immunoassay-vel értékelték.

Az összesített II. fázisú és III. fázisú, psoriasisos és arthritis psoriaticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok analízisében a guszelkumabban kezelt betegek 5%-ánál (n = 145) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 52 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 8%-nak (n = 12) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabban kezelt betegnek a 0,4%-át teszi ki. Az összesített III. fázisú vizsgálatok analízisében guszelkumabban kezelt, psoriasisos betegek körülbelül 15%-ánál alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 264 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 5%-nak voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabban kezelt beteg 0,76%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek kialakulása nem járt alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban a guszelkumabban kezelt, psoriasisos gyermekek és serdülők 18%-ánál (n = 21) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 44 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, egyiküknek sem voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak minősíthetők. A guszelkumab elleni antitestek nem voltak hatással sem a farmakokinetikára, sem a klinikai hatásosságra, sem pedig az injekció beadási helyén kialakuló reakciók fellépésére. Azonban a guszelkumab elleni antitestekre pozitív betegek száma túl alacsony ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni a guszelkumab hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan.

A colitis ulcerosában szenvedő, intravénás indukcióval, majd subcutan fenntartó adagolási rend szerint kezelt betegeknél végzett II. és III. fázisú vizsgálatok összesített analíziseiben a guszelkumabban legfeljebb 56 hétig kezelt betegek megközelítőleg 12%-ánál (n = 58) gyógyszerellenes antitestek alakultak ki. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 16%-uknak (n = 9) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabban kezelt betegnek a 2%-át teszi ki. Egy, colitis ulcerosában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, a 24. kezelési héttel bezárólag, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabban kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál (n = 24) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, 13%-uknál (n = 3) léptek fel neutralizálónak minősülő antitestek, ami a guszelkumabban kezelt betegek 1%-ának felel meg. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok analíziseiben, ahol a betegeket intravénás indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabban kezelt betegek megközelítőleg 5%-ánál (n = 30) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 7%-nak (n = 2) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabban kezelt betegek 0,3%-át teszi ki. Egy Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabban kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál (n = 24) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Ezek közül a betegek közül 13%-nak (n = 3) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabban kezelt betegek 1%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

Gyermekek és serdülők

Plakkos psoriasis

A guszelkumab biztonságosságát egy placebo- és aktív kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknek. Ebben a klinikai vizsgálatban 52 hétig terjedően értékelték a biztonságosságot 120, 6. és betöltött 18. életév közötti beteg esetében. A 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal vagy 100 mg-os előretöltött fecskendővel subcutan beadott guszelkumab biztonságossági profilja a 6. és betöltött 18. életév közötti betegeknek konzisztens volt a felnőtt plakkos psoriasisos betegeknek jelentett biztonságossági profillal (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A guszelkumabot intravénásan legfeljebb 1200 mg-os dózisban, valamint subcutan legfeljebb 400 mg-os dózisban, egyszeri adagolás mellett alkalmazták egy vizit alkalmával a klinikai vizsgálatok során, úgy hogy dóziskorlátozó toxicitás nem lépett fel. Túlادagolás esetén a betegnek a mellékhatások okozta valamennyi jel vagy tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC16.

Hatásmechanizmus

A guszelkumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest (mAb), ami az antigénkötő helyen nagy specificitással és affinitással, szelektív módon kötődik az interleukin 23 (IL-23) proteinhez. Az IL-23 egy citokin, ami szerepet játszik a gyulladásos reakciókban és az immunválaszban. A guszelkumab blokkolja az IL-23 receptorához való kötődését, ezáltal gátolja a sejten belüli IL-23-dependens jelátviteli folyamatokat és a proinflammatorikus citokinek felszabadulását.

Az IL-23 szintje a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrében emelkedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknek az IL-23-szint a vastagbél szöveteiben emelkedett. *In vitro* modellekben kimutatták, hogy a guszelkumab azáltal gátolja az IL-23 biológiai aktivitását, hogy blokkolja a sejt felszíni IL-23-receptorral való kölcsönhatását, megszakítja az IL-23 által mediált szignalizációt, aktivációt és citokinkaskadót. A guszelkumab plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben a klinikai hatását az IL-23 citokin útvonal blokkolásán keresztül fejti ki.

Kimutatták, hogy psoriasisban, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben az IL-23 legfőbb forrásai a gyulladt szövetekben lévő, Fc-gamma receptor-1-et (CD64) expresszáló myeloid sejtek. Igazolták, hogy a guszelkumab *in vitro* blokkolja az IL-23-at, és kötődik a CD64-hez. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a guszelkumab a gyulladás celluláris forrásánál képes neutralizálni az IL-23-at.

Farmakodinámiai hatások

Egy I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés az IL-23/Th17 útvonal gének és a psoriasis-asszociált génexpressziós profilok csökkent expresszióját eredményezte, amint azt a kiindulási eredményekhez képest a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrlézióinak biopsziáiból nyert mRNS analízisei mutatták a 12. héten. Ugyanebben az I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés a psoriasis hisztológiai eredményeinek javulását is eredményezte a 12. héten, beleértve az epidermis vastagságának és a T-sejt sűrűségnek a csökkenését is. Emellett a II. fázisú és III. fázisú, plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban a szérumszintjének placebohoz viszonyított csökkenését észlelték a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Ezek az eredmények konzisztensek a guszelkumab-kezelés mellett plakkos psoriasis esetén megfigyelt kedvező klinikai hatással.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél a III. fázisú vizsgálatokban a vizsgálat megkezdésekor az akut fázis fehérje C-reaktív protein szérumszintje, a szérumszintje amyloid A és IL-6, valamint a Th17 effektor citokin IL-17A, IL-17F és IL-22 szérumszintje emelkedett volt. A guszelkumab a kezelés elkezdését követő 4 héten belül csökkentette ezeknek a fehérjéknek a szintjét. A guszelkumab a 24. hétre a kiindulási értékhez, valamint a placebohoz képest is tovább csökkentette ezeknek a proteineknek a szintjét.

A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a guszelkumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a C-reaktív protein (CRP) és a faecalis kalprotektin csökkenéséhez vezetett az indukció 12. hetére, ami aztán a fenntartó kezelés egy éve alatt is fennmaradt. Az IL-17A, az IL-22 és az IFN γ protein szérumszintjei már a 4. héten csökkentek, és a csökkenés folytatódott a 12 hetes indukció ideje alatt is. A guszelkumab a vastagbélnyálkahártya-biopsziák IL-17A-, IL-22- és IFN γ -RNS-szintjeit szintén csökkentette a 12. hétre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Plakkos psoriasis felnőtteknél

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél, akik fototerápiára vagy szisztémás kezelésre vártak.

VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálat

Két vizsgálat (VOYAGE 1 és VOYAGE 2) értékelte a guszelkumab placebohoz és adalimumabhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát 1829 felnőtt betegnél. A guszelkumabra randomizált betegek (N = 825) 100 mg-ot kaptak a 0. és a 4. héten, és azt követően 8 hetenként 48 héten keresztül (VOYAGE 1) és 20 héten keresztül (VOYAGE 2). Az adalimumabra randomizált betegek (N = 582) 80 mg-ot kaptak a 0. és 40 mg-ot az 1. héten, és azt követően 2 hetenként 40 mg-ot 48. héten keresztül (VOYAGE 1) és 23 héten keresztül (VOYAGE 2). Mindkét vizsgálatban a placebohoz randomizált betegek (N = 422) 100 mg-ot kaptak a 16. és a 20. héten, és 8 hetenként azt követően. A VOYAGE 1 vizsgálatban minden beteg, beleértve azokat is, akiket a 0. héten adalimumabra randomizáltak, az 52. héten nyílt elrendezésben 8 hetente adott guszelkumabot kezdett kapni. A VOYAGE 2 vizsgálatban azok, a 0. héten guszelkumabra randomizált betegek, akik Psoriasis Area and Severity Index (PASI – psoriasis terület és súlyossági index) 90 reszponderek voltak a 28. héten, ismét randomizálásra kerültek, és vagy folytatták a 8 hetenkénti guszelkumab-kezelést, vagy placebót kaptak (megvonásos kezelés). Azoknál a betegeknél, akiknél leállították, újakezdték a guszelkumab alkalmazását (az ismételt kezelés időpontjában, 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente adagolva), amikor a 28. heti PASI-javulás legalább 50%-os csökkenését tapasztalták náluk. Azok a 0. héten adalimumabra randomizált betegek, akik PASI 90 non-reszponderek voltak, a 28. és a 32. héten, majd azt követően 8 hetente guszelkumabot kaptak. A VOYAGE 2 vizsgálatban minden beteg a 76. héten nyílt elrendezésben 8 hetente adott guszelkumabot kezdett kapni.

A betegség kiindulási jellemzői konzisztensek voltak a VOYAGE 1 és 2 vizsgálat vizsgálati populációjában, sorrendben az érintett testfelszín (*body surface area* – BSA) mediánértéke 22% és 24% volt, a kiindulási PASI-pontszám mediánja mindkét vizsgálatban 19 volt, a kiindulási

bőrgyógyászati életminőségi index (*dermatology quality of life index* – DLQI) medián pontszáma 14 és 14,5 volt, a kiindulási, vizsgálatot végző általi globális értékelés pontszáma (*Investigator Global Assessment* – IGA) a betegek 25%-ánál és 23%-ánál volt súlyos, és a betegek 19%-ánál és 18%-ánál szerepelt az anamnézisben arthritis psoriatica.

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálat összes betege közül sorrendben 32% és 29% nem kapott korábban se konvencionális szisztémás kezelést, se biológiai terápiát, 54% és 57% kapott korábban fototerápiát, és 62% és 64% kapott korábban konvencionális szisztémás kezelést. Mindkét vizsgálatban a betegek 21%-a kapott korábban biológiai terápiát, közülük 11% kapott legalább egy tumornecrosis faktor alfa (TNF α)-ellenes szert, és körülbelül 10%-uk kapott egy IL-12-/IL-23-ellenes szert.

A guszelkumab hatásosságát a teljes bőrbetegségre, a regionális betegségre (hajás fejbőr, kéz és láb és köröm), valamint az életminőségre és a betegek által jelentett eredményekre vonatkozóan értékelték. A VOYAGE 1 és 2 vizsgálat elsődleges összetett végpontja a 16. héten a placebohoz képest „tisztá” vagy „minimális” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0/1) és PASI 90 választ elérő betegek aránya volt (lásd 3. táblázat).

Teljes bőrbetegség

A guszelkumab-kezelés a betegségaktivitás mértékének placebohoz és adalimumabhoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 16. héten, és az adalimumabhoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 24. és 48. héten. Az elsődleges és a jelentősebb másodlagos vizsgálati végpontokra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi, 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban észlelt klinikai válaszreakció összefoglalása

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

^a p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlítása esetén.

^b p < 0,001 a guszelkumab és az adalimumab összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

^c p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, az elsődleges összetett végpontok esetén.

^d a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

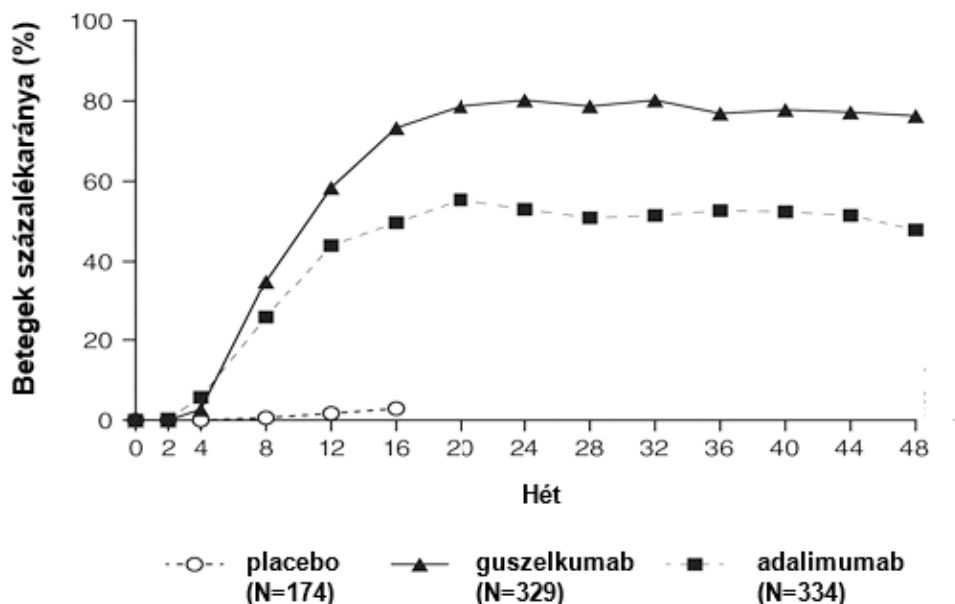
^e p < 0,001 a guszelkumab és az adalimumab összehasonlítása esetén.

A válaszreakció időbeni alakulása

A guszelkumab gyors hatáskezdetet mutatott, és a placebohoz viszonyítva a PASI szignifikánsan nagyobb százalékos javulását eredményezte már a 2. héten (p < 0,001). A PASI 90 választ elérő betegek százalékaránya a 8. héttől számszerűen magasabb volt a guszelkumab, mint az adalimumab

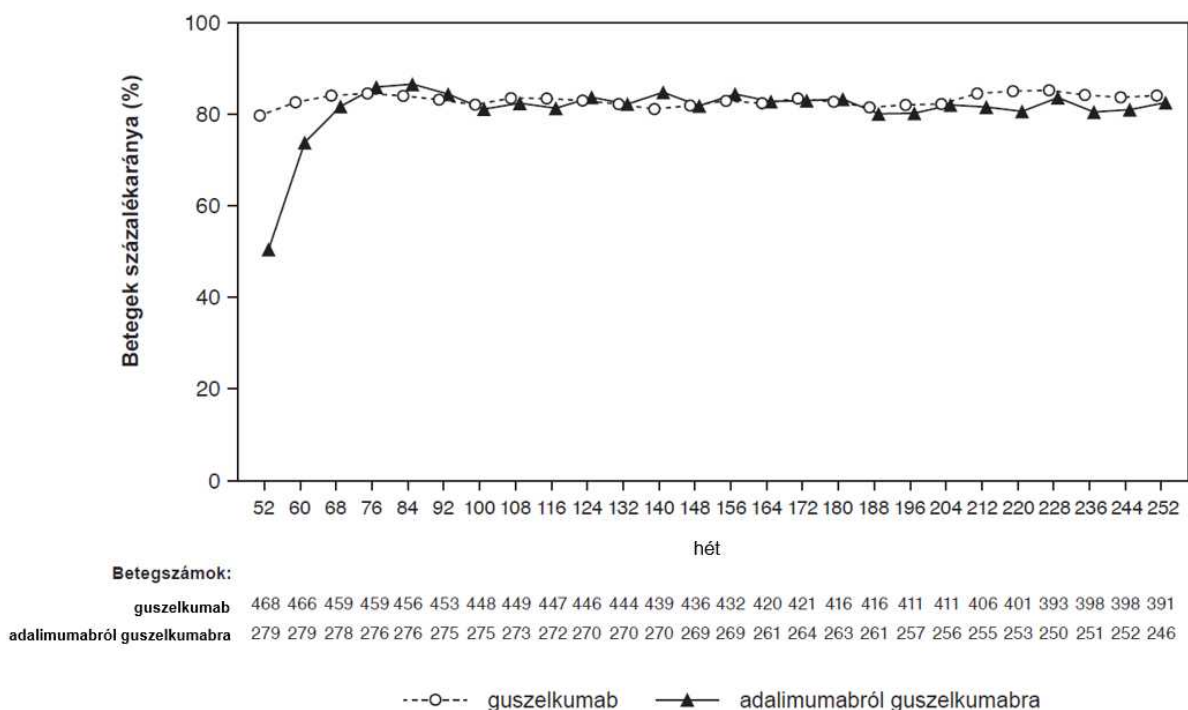
esetén, és a különbség a maximumát megközelítőleg a 20. héten érte el (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és 48. héten keresztül fennmaradt (VOYAGE 1 vizsgálat) (lásd 1. ábra).

1. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya 48 hét során, kontrollvizsgálatonként (a 0. héten randomizált betegek), a VOYAGE 1 vizsgálatban



A VOYAGE 1 vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik folyamatos guselkumab-kezelést kaptak, a PASI 90 válaszarány fennmaradt az 52. héttől a 252. hétig. Azoknál a betegeknél, akiket adalimumabra randomizáltak a 0. héten, és az 52. héten átváltottak guselkumabra, a PASI 90 válasz aránya emelkedett az 52. héttől a 76. hétig, és aztán fennmaradt a 252. hétig (lásd 2. ábra).

2. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya a VOYAGE 1 vizsgálat nyílt fázisában



A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát az életkorra, a nemre, a rasszra, a testtömegre, a plakkok lokalizációjára, a PASI kiindulási súlyosságára, az egyidejűleg fennálló arthrititis psoriaticára és a korábbi, biológiai terápiával végzett kezelésre való tekintet nélkül igazolták. A guszelkumab hatásos volt a korábban konvencionális szisztémás kezelést nem kapott, a korábban biológiai terápiát nem kapott és a korábban biológiai terápiát kapott betegeknél.

A VOYAGE 2 vizsgálatban a fenntartó guszelkumab-kezelést kapó betegek 88,6%-a volt PASI 90 reszponder a 48. héten, szemben azoknak a betegeknek a 36,8%-ával, akiknél a 28. héten abbahagyták a kezelést ($p < 0,001$). A PASI 90 válasz megszűnését már 4 héttel a guszelkumab-kezelés abbahagyása után észlelték, a PASI 90 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 15 hét volt. Azok közül a betegek közül, akiknél leállították a kezelést, majd később újrakezdték a guszelkumab alkalmazását, 80%-nál visszatért a PASI 90 válasz, amikor azt a kezelés újrakezdése után 20 héttel értékelték.

A VOYAGE 2 vizsgálatban aközül a 112, adalimumabra randomizált beteg közül, aki nem ért el PASI 90 választ a 28. héten, 66% ért el PASI 90 választ 20 hetes és 76% a 44 hetes guszelkumab-kezelés után. Továbbá, a VOYAGE 2 vizsgálatban a 95, guszelkumabra randomizált beteg közül, aki a 28. héten nem ért el PASI 90 választ, 36% és 41% arányban érték el PASI 90 választ a további 20, illetve 44 hetes guszelkumab-kezelés mellett. Nem észleltek új biztonságossági problémát azoknál a betegeknél, akiket adalimumabról guszelkumabra állítottak át.

Regionális betegség

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegeknél a placebohoz viszonyítva szignifikánsan javult a 16. héten a hajás fejbőr, kéz és láb valamint a köröm psoriasis (sorrendben a Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA – vizsgálatot végző általi, scalp-specifikus globális értékelés], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA – a kezek és/vagy lábak orvos általi globális értékelése], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA – a körömök orvos általi globális értékelése] és a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI – körömpsoriasis súlyossági index] segítségével értékelve) ($p < 0,001$, 4. táblázat). A guszelkumab adalimumabhoz viszonyított superioritását igazolták a hajás fejbőr és a kéz és láb pikkelysömöre esetén a 24. héten (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és a 48. héten (VOYAGE 1 vizsgálat) ($p \leq 0,001$), kivéve a kéz és láb pikkelysömöre esetén a 24. héten (VOYAGE 2 vizsgálat) és a 48. héten (VOYAGE 1 vizsgálat) ($p < 0,05$).

4. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban észlelt, a regionális betegség válaszreakcióinak összefoglalása

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guszelkumab	adalimumab	placebo	guszelkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
16. hét	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. hét	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. hét	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
Százalékos javulás, átlag (SD)						
16. hét	-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 Csak olyan betegek, akiknél a kiindulási ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-pontszám ≥ 2 , vagy a kiindulási NAPSI-pontszám > 0 .

^b Csak olyan betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésétől az ss-IGA- és/vagy a hf-PGA ≥ 2 fokozatú javulását érték el.

^c $p < 0,001$ a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

^d a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^e $p < 0,001$ a guszelkumab és az adalimumab összehasonlítása esetén.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség / A betegek által jelentett eredmények

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban a bőrgyógyászati életminőségi index (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*) segítségével mért, az egészségi állapottal összefüggő életminőség és a betegek által jelentett, psoriasis okozta jelek (viszketés, fájdalom, égő érzés, szúró fájdalom és bőrfeszesség) és tünetek (bőrszárazság, berepedezés, pikkelyes hámlás, a felhám lemezes leválása, bőrpír és vérzés), amelyeket a psoriasis okozta jelek és tünetek naplóval (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary – PSSD*) mértek, szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg a guszelkumabot kapó betegeknél a 16. héten, mint a placebot kapó betegeknél (5. táblázat). A betegek által jelentett eredmények javulására utaló jelek 24 héten (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és 48 héten (VOYAGE 1 vizsgálat) át fennmaradtak. A VOYAGE 1 vizsgálatban a folyamatos guszelkumab-kezelést kapó betegeknél ez a javulás fennmaradt a nyit vizsgálati fázisban a 252. hétig (6. táblázat).

5. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban a 16. héten a betegek által jelentett eredmények összefoglalása

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guszelkumab	adalimumab	placebo	guszelkumab	adalimumab
DLQI , a betegek kiindulási pontszáma	170	322	328	248	495	247
A kiindulási értékhez viszonyított változás, átlag (szórás)						
16. hét	-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 tünetpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	129	248	273	198	410	200
Tünetpontszám = 0, n (%)						
16. hét	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD jelpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	129	248	274	198	411	201
Jelpontszám = 0, n (%)						
16. hét	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlítása esetén.

^b a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^c p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

6. táblázat: A VOYAGE 1 vizsgálat nyílt fázisában a betegek által jelentett eredmények összefoglalása

	guszelkumab			adalimumab-guszelkumab		
	76. hét	156. hét	252. hét	76. hét	156. hét	252. hét
DLQI pontszám > 1 a kiindulásnál, n	445	420	374	264	255	235
Betegek, akiknél a DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD tünetpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	347	327	297	227	218	200
Tünetpontszám = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD jelpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	347	327	297	228	219	201
Jelpontszám = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

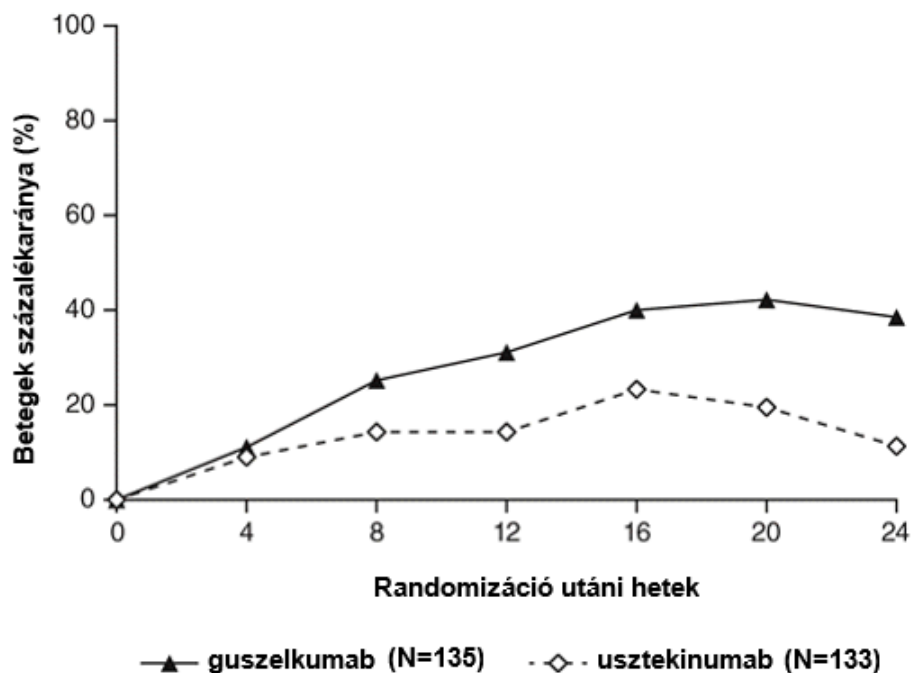
A VOYAGE 2 vizsgálatban a placebót kapókhoz viszonyítva a guszelkumabbal kezelt betegeknek a kiindulási értékhez képest szignifikánsan nagyobb mértékben javult az egészségi állapottal összefüggő életminőség, a szorongás és a depresszió, valamint a munkaképesség korlátozottságát mutató mérőszám a 16. héten, amit sorrendben az egészségi állapot felmérésére szolgáló, 36 elemből álló rövidített kérdőívvel (36-item Short Form – SF-36), a kórházi szorongás és depresszió skálával (*Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS), valamint a munkaképesség korlátozottságát mutató kérdőívvel (*Work Limitations Questionnaire* – WLQ) mérték. Az SF-36, HADS és WLQ javulása 48 héten keresztül és a vizsgálat nyílt fázisában 252 héten keresztül egyaránt fennmaradt a 28. héten fenntartó kezelésre randomizált betegeknek.

NAVIGATE

A NAVIGATE vizsgálat a guszelkumab hatásosságát értékelte az olyan betegeknek, akik inadekvát válaszreakciót adtak az usztekinumabra a 16. héten (vagyis azoknál, akik nem értek el „tisztá” vagy „minimális” válaszreakciót, ami a definíció szerint a ≥ 2 IGA-pontszám). Minden beteg (N = 871) nyílt elrendezésben usztekinumabot kapott (45 mg $\leq$ 100 kg és 90 mg $>$ 100 kg) a 0. és a 4. héten. A 16. héten 268, IGA ≥ 2 pontszámú beteget randomizálta vagy folyamatos, 12 hetenkénti usztekinumab-kezelésre (N = 133), vagy a 16. és 20. héten adott guszelkumab-kezelés elkezdésére (N = 135), amit 8 hetenkénti adása követett. A randomizált betegek kiindulási jellemzői hasonlóak voltak a VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban megfigyeltékhez.

A randomizáció után az elsődleges végpont azoknak a randomizációt követő, a 12. és 24. hetek közötti kontrollvizsgálatoknak a száma volt, ahol a betegek 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást értek el. A betegeket négyhetente vizsgálták, összesen négy kontrollvizsgálat alkalmával. A randomizáció időpontjában az usztekinumabra nem megfelelően reagáló betegek között a hatásosság szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg a guszelkumab-kezelésre átállított betegeknek, mint az usztekinumab-kezelést folytatóknál. A randomizációt követő 12. és 24. hét között a guszelkumabbal kezelt betegek kétszer olyan gyakran értek el 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást, mint az usztekinumabot kapó betegek (sorrendben átlag 1,5, illetve 0,7 kontrollvizsgálat, $p < 0,001$). Ezenkívül 12 héttel a randomizáció után a guszelkumabbal kezelt betegek nagyobb aránya ért el 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást (sorrendben 31,1%, illetve 14,3%, $p = 0,001$) és PASI 90 választ (sorrendben 48%, illetve 23%, $p < 0,001$), mint usztekinumabbal kezelt beteg. A guszelkumabbal és usztekinumabbal kezelt betegek között a válaszadási arányokban megmutatkozó különbségek már 4 héttel a randomizáció után észlelhetők voltak (sorrendben 11,1% és 9,0%), és a maximumot 24 héttel a randomizáció után érték el (lásd 3. ábra). Nem észleltek új biztonságossági problémát azoknál a betegeknek, akiket usztekinumabról guszelkumabra állítottak át.

3. ábra: „Tiszta” (0) vagy „minimális” (1) IGA-pontszámot és legalább 2 fokozatú IGA-pontszám javulást a 0. hétről a 24. hétig elérő betegek százalékos aránya a randomizáció után, kontrollvizsgálatok szerint, a NAVIGATE vizsgálatban



ECLIPSE

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát egy kettős vak vizsgálatban szekukinumabhoz viszonyítva is vizsgálták. A betegeket guszelkumabra (N = 534; 100 mg a 0., 4. héten, és azt követően 8 hetente) vagy szekukinumabra randomizálták (N = 514; 300 mg a 0., 1., 2., 3. és 4. héten, és azt követően 4 hetente). Az utolsó adat mindkét terápiás csoportban a 44. héten volt.

A kiindulási betegség jellemzői megegyeztek egy közepesen súlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő populációéval, a medián BSA 20%, a medián PASI-érték 18, és az IGA-érték súlyos volt a betegek 24%-ánál.

Az elsődleges végpontként a 48. héten értékelt PASI 90 válasz jobb volt guszelkumab, mint a szekukinumab kezelés mellett (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). Az összehasonlító PASI válaszadási arányokat a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: PASI válaszadási arányok az ECLIPSE vizsgálatban

	A betegek száma (%)	
	guszelkumab (N = 534)	szekukinumab (N = 514)
Elsődleges végpont		
PASI 90 válasz a 48. héten	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Major másodlagos végpontok		
PASI 75 válasz mind a 12. héten, mind a 48. héten	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
PASI 75 válasz a 12. héten	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
PASI 90 válasz a 12. héten	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
PASI 100 válasz a 48. héten	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

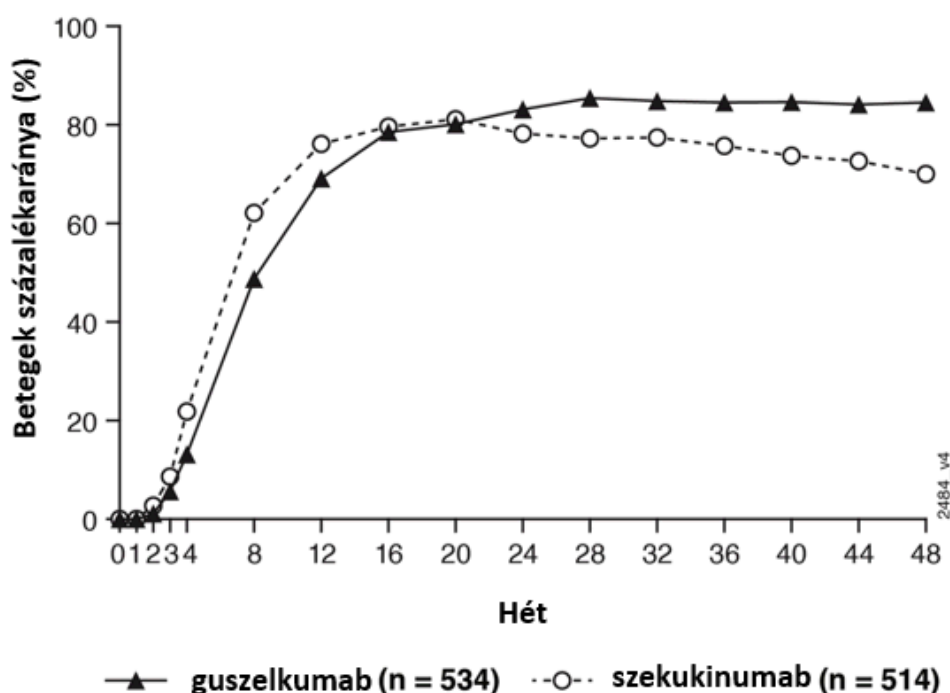
^a $p < 0,001$ a szuperioritás esetén

^b $p < 0,001$ a non-inferioritás esetén, $p = 0,062$ a szuperioritás esetén

^c formális statisztikai vizsgálatot nem végeztek

A 48 hét alatt észlelt guszelkumab és szekukinumab PASI 90 válaszadási arányokat a 4. ábra mutatja be.

4. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya 48 hét során, kontrollvizsgálatok szerint (a 0. héten randomizált betegek), az ECLIPSE vizsgálatban



Arthritis psoriatica (PsA)

A guselkumabról kimutatták, hogy aktív arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeknél javítja a jeleket és tüneteket, a fizikális funkciót és az egészségi állapottal összefüggő életminőséget, és csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressziójának az arányát.

DISCOVER 1 és DISCOVER 2

Két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (DISCOVER 1 és DISCOVER 2) értékelt a guselkumab placebohoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát, a szokásos szintetikus (cs)DMARD-, az apremilaszt vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelés ellenére is aktív arthritis psoriaticában szenvedő, felnőtt betegeknél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület, és a C-reaktív fehérje (CRP) szintje $\geq 0,3$ mg/dl a DISCOVER 1, és ≥ 5 duzzadt és ≥ 5 érzékeny ízület, és a CRP-szint $\geq 0,6$ mg/dl a DISCOVER 2 vizsgálatban). Az ezekben a vizsgálatokban résztvevő betegeknél az arthritis psoriatica klasszifikációs kritériumai (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis* – CASPAR) alapján a PsA diagnózisát 4 éve állították fel (medián időtartam). Az arthritis psoriatica különböző altípusaiba tartozó beteget vontak be mindkét vizsgálatba, beleértve a rheumatoid csomók nélküli, arthritis polyarticularisban (40%), perifériás arthritisszel kísért spondylitisben (30%), aszimmetrikus perifériás arthritissben (23%), disztális interphalangealis érintettséggel járó (7%), valamint arthritis mutilansban (1%) szenvedő betegeket is. A vizsgálat megkezdésekor a betegek több mint 65%-ának volt enthesitise, és több mint 42%-ának dactylitise, és a betegek több mint 75%-ánál volt a testfelszín (BSA) $\geq 3\%$ -án psoriaticus bőrintettség. A DISCOVER 1 vizsgálat 381 és a DISCOVER 2 vizsgálat 739 olyan beteget értékelt, akik 100 mg guselkumab-kezelést kaptak a 0. és a 4. héten, amit 8 hetenkénti vagy 4 hetenkénti 100 mg guselkumab vagy placebo adása követett. A 24. héten az addig placebót kapó betegek mindkét vizsgálatban 4 hetente 100 mg guselkumabot kaptak keresztezett elrendezésben. Mindkét vizsgálatban megközelítőleg a betegek 58%-a folytatta a stabil dózisú metotrexát-kezelést (≤ 25 mg/hét).

Mindkét vizsgálatban a betegek több mint 90%-a alkalmazott korábban szokásos szintetikus DMARD-ot. A DISCOVER 1 vizsgálatban a betegek 31%-a kapott korábban anti-TNF α -kezelést. A DISCOVER 2 vizsgálatban egyetlen beteg sem kapott biológiai terápiát.

Jelek és tünetek

A guszelkumab-kezelés a betegségaktivitás mértékének placebohoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 24. héten. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azoknak a betegeknek a százalékaránya volt, akik a 24. héten elérték az *American College of Rheumatology* (ACR) 20-válaszreakciót. A legfontosabb hatásossági eredményeket a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: Klinikai válaszreakció a DISCOVER 1 és DISCOVER 2 vizsgálatban

	placebo (N = 126)	DISCOVER 1		placebo (N = 246)	DISCOVER 2	
		100 mg guszelkumab 8 hetente (N = 127)	100 mg guszelkumab 4 hetente (N = 128)		100 mg guszelkumab 8 hetente (N = 248)	100 mg guszelkumab 4 hetente (N = 245)
ACR 20 válasz						
16. hét	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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. hét	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Placebotól való eltérés (95%-os 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 válasz						
16. hét	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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. hét	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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 válasz						
24. hét	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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)
A DAS 28 (CRP) LS átlagos változásaⁱ a vizsgálat megkezdésétől számítva						
24. hét	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Placebotól való eltérés (95%-os 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)
Minimális betegségaktivitás (MDA)						
24. hét	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Placebotól való eltérés (95%-os 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)
Betegek, akiknél a testfelszín $\geq 3\%$-a érintett, és az IGA ≥ 2						
	N = 78	N = 82	N = 89	N = 183	N = 176	N = 184
IGA válaszreakció^h						
24. hét	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Placebotól való eltérés (95%-os 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 válasz						
16. hét	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Placebotól való eltérés (95%-os 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. hét Placebotól való eltérés (95%-os 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 (elsődleges végpont)

^b p < 0,001 (fő másodlagos végpont)

^c p < 0,006 (fő másodlagos végpont)

^d statisztikailag nem szignifikáns p = 0,086 (fő másodlagos végpont)

^e nominális p < 0,001

^f nominális p = 0,012

^g a hierarchikus vizsgálati folyamat alatt formálisan nem vizsgálták, nominális p < 0,001 (fő másodlagos végpont)

^h meghatározása szerint IGA 0 (tiszt) vagy 1 (minimális) válaszreakció és a vizsgálat megkezdésétől az IGA psoriasis pontszám ≥ 2 fokozatú csökkenése

ⁱ LSmean change = legkisebb négyzetes becslés átlagában bekövetkezett változás

A klinikai válaszreakció, az ACR 20/50/70-nel, a DAS 28-cal (CRP), az MDA-val, az IGA-val és a PASI 90 válaszadási aránnyal mérve 52 hétig fennmaradt a DISCOVER 1 és DISCOVER 2 vizsgálatban (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: Klinikai válaszreakció a DISCOVER 1 és DISCOVER 2 vizsgálatban az 52. héten^a

	<u>DISCOVER 1</u>		<u>DISCOVER 2</u>	
	guszelkumab 100 mg q8w	guszelkumab 100 mg q4w	guszelkumab 100 mg q8w	guszelkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Válaszreakció	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Válaszreakció	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Válaszreakció	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
A DAS 28 (CRP) vizsgálat megkezdésétől számított változása				
N ^c	112	123	234	227
Átlag (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Válaszreakció	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a BSA $\geq 3\%$ és az IGA ≥ 2				
IGA válaszreakció				
N ^b	75	88	170	173
% Válaszreakció	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Válaszreakció	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a A 24. hét után nem volt placebókar.

^b Értékelhető betegek, megfigyelt válaszadási státusszal.

^c A betegeknél a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás volt megfigyelhető.

A klinikai válaszreakció, az ACR 20/50/70-nel, a DAS 28-cal (CRP), az MDA-val, az IGA-val és a PASI 90 válaszadási aránnyal mérve akár 100 hétig fennmaradt a DISCOVER 2 vizsgálatban (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: Klinikai válaszreakció a DISCOVER 2 vizsgálatban a 100. héten^a

	guszelkumab 100 mg q8w	guszelkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% Válaszreakció	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% Válaszreakció	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% Válaszreakció	39,3%	38,6%
A DAS 28 (CRP) változása a vizsgálat megkezdésétől számítva		
N ^c	223	219
Átlag (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% Válaszreakció	44,6%	42,7%
Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a BSA $\geq 3\%$ és az IGA ≥ 2		
IGA-válaszreakció		
N ^b	165	170
% Válaszreakció	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% Válaszreakció	75,0%	80,0%

^a A 24. hét után nem volt placebókar.

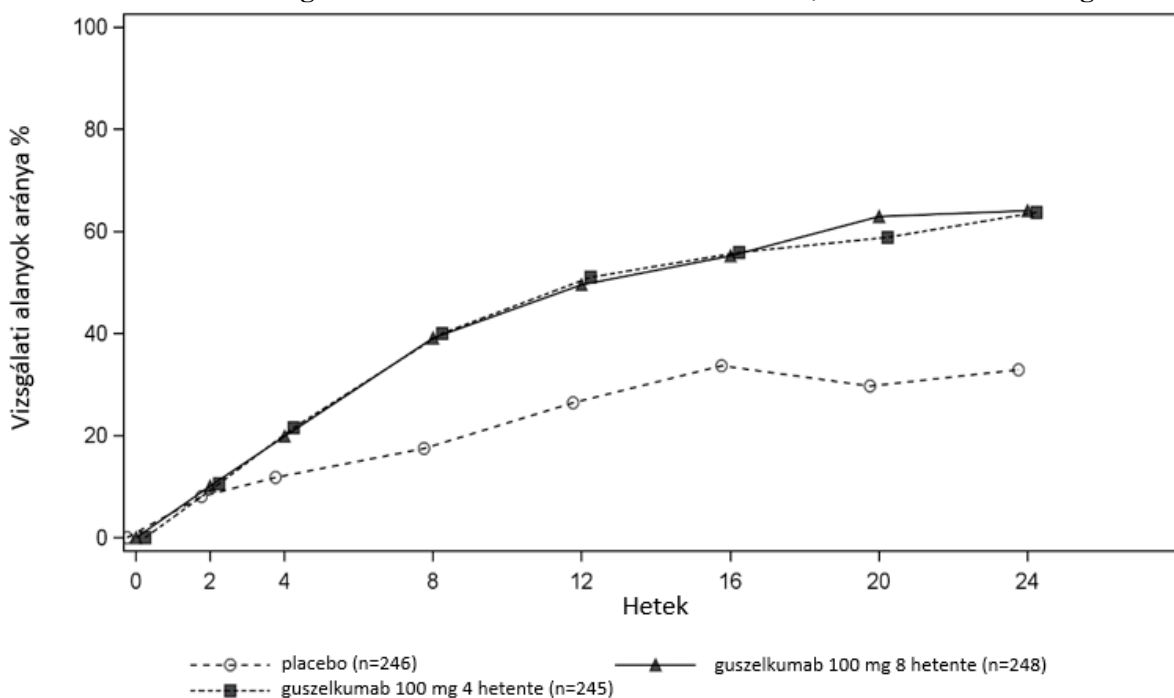
^b Értékelhető betegek, megfigyelt válaszadási státusszal.

^c A betegeknél a vizsgálat megkezdésétől változás volt megfigyelhető.

A válaszreakció időbeni alakulása

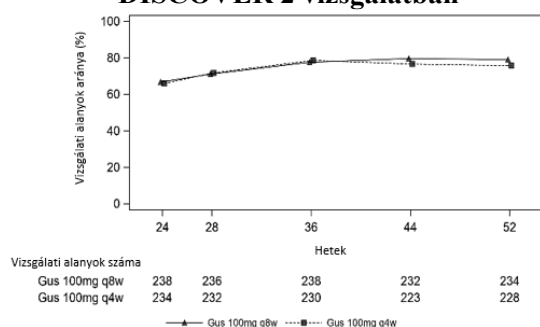
A DISCOVER 2 vizsgálatban már a 4. héten nagyobb mértékű ACR 20-választ észleltek mindkét guszelkumab-csoportban, mint a placebo esetén, és a kezelések közti különbség az idő múlásával folyamatosan nőtt, 24 héten keresztül (5. ábra).

5. ábra: Kontrollvizsgálatonkénti ACR 20-válasz 24 hét során, a DISCOVER 2 vizsgálatban

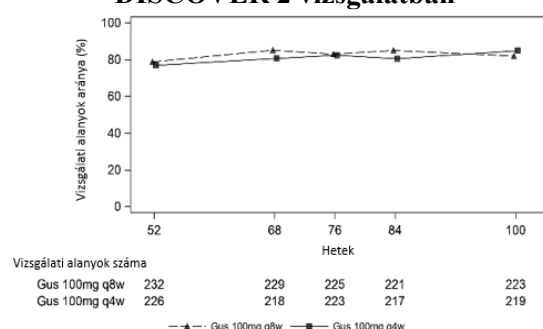


A DISCOVER 2 vizsgálatban a 24. héten folyamatos guszelkumab-kezelést kapó betegeknél az ACR 20 válasz a 24. héttől az 52. hétig fennmaradt (lásd 6. ábra). Az 52. héten folyamatos guszelkumab-kezelést kapó betegeknél az ACR 20 válasz az 52. héttől a 100. hétig fennmaradt (lásd 7. ábra).

6. ábra: Kontrollvizsgálatonkénti ACR 20 válasz, a 24. héttől az 52. hétig, a DISCOVER 2 vizsgálatban



7. ábra: Kontrollvizsgálatonkénti ACR 20 válasz, az 52. héttől a 100. hétig, a DISCOVER 2 vizsgálatban



A guszelkumab-csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt, tekintet nélkül a szokásos szintetikus DMARD egyidejű alkalmazására, beleértve a metotrexátot is (DISCOVER 1 és 2). Ezenkívül az életkornak, a nemnek, rassznak, testtömegnek és a szokásos szintetikus DMARD korábbi alkalmazásának (DISCOVER 1 és 2), valamint az anti-TNF α korábbi alkalmazásának (DISCOVER 1) a vizsgálata ezekben az alcsoportokban nem azonosított a guszelkumabra adott válaszreakciókban mutatkozó különbséget.

A DISCOVER 1 és 2 vizsgálatokban az ACR-pontszámok összes összetevőjében javulás mutatkozott, beleértve a fájdalom beteg általi értékelését is. A 24. héten mindkét vizsgálatban a módosított PsA-válasz kritériumokat (PsARC) elérő betegek aránya szerinti válaszreakció magasabb volt a guszelkumab-csoportokban, mint a placebo esetén. A PsACR válaszok fennmaradtak a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

A dactylitist és az enthesitist a DISCOVER 1 és 2 vizsgálatokból származó, összesített adatok alapján értékelték. A 24. héten azok közül a betegek közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor dactylitise volt, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél megszűnt a dactylitis, nagyobb volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (59,4%, nominális $p < 0,001$) és a 4 hetenkénti csoportban (63,5%, $p = 0,006$), mint a placebo esetén (42,2%). A 24. héten azok közül a betegek közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor enthesitise volt, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél megszűnt az enthesitis, nagyobb volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (49,6%, nominális $p < 0,001$) és a 4 hetenkénti csoportban (44,9%, $p = 0,006$), mint a placebo esetén (29,4%). Az 52. héten dactylitis megszűnésével (81,2% a 8 hetenkénti csoportban és 80,4% a 4 hetenkénti csoportban) és az enthesitis megszűnésével (62,7% a 8 hetenkénti csoportban és 60,9% a 4 hetenkénti csoportban) bíró betegek aránya fennmaradt. A DISCOVER 2 vizsgálatban a vizsgálat megkezdésekor dactylitisben és enthesitisben szenvedő betegeknél a 100. hétig fennmaradt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél megszűnt a dactylitis (91,1% a 8 hetenkénti csoportban és 82,9% a 4 hetenkénti csoportban) és akiknél megszűnt az enthesitis (77,5% a 8 hetenkénti csoportban és 67,7% a 4 hetenkénti csoportban).

A DISCOVER 1 és 2 vizsgálatokban azok a guszelkumabbal kezelt betegek, akiknél elsőként perifériás arthritisszel kísért spondylitis jelentkezett, a vizsgálat megkezdésétől fogva a 24. héten a *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) nagyobb mértékű javulását mutatták, mint a placebo mellett. A BASDAI javulása fennmaradt a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

Radiológiai válasz

A DISCOVER 2 vizsgálatban a strukturális károsodás progressziójának gátlását radiológiailag mérték, és a vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított van der Heijde–Sharp- (vdH-S) pontszámban

bekövetkezett átlagos változásban fejezték ki. A 24. héten a 4 hetenkénti guszelkumab-csoport statisztikailag szignifikánsan kevesebb radiológiai progressziót mutatott, és a 8 hetenkénti guszelkumab-csoport számszerűen kevesebb progressziót mutatott, mint a placebo csoport (11. táblázat). A 4 hetenkénti guszelkumab adagolási rend mellett megfigyelt, a radiológiai progresszió gátlására gyakorolt kedvező hatás (azaz a vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított van der Heijde-Sharp pontszámban bekövetkezett kisebb átlagos változás a 4 hetenkénti csoportban, szemben a placebóval) a leginkább kifejezett azoknál a betegeknél volt, akiknél a vizsgálat megkezdésekor egyaránt magas volt a C-reaktív proteinszint, és nagy számú ízületet érintett az erózió.

11. táblázat: A teljes, módosított vdH-S pontszámban a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás a 24. héten, a DISCOVER 2 vizsgálatban

	N	A vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított vdH-S pontszám legkisebb négyzetes becslés átlagában a 24. héten bekövetkezett változás ^c (95%-os CI ^d)
placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guszelkumab 100 mg 8 hetente	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guszelkumab 100 mg 4 hetente	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a statisztikailag nem szignifikáns $p = 0,068$ (fő másodlagos végpont)

^b $p = 0,006$ (fő másodlagos végpont)

^c legkisebb négyzetes becslés átlagában bekövetkezett változás = LSmean change

^d CI = konfidenciaintervallum

Az 52. héten és a 100. héten a vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított van der Heijde-Sharp pontszámban bekövetkezett átlagos változás a 8 hetenkénti és a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban hasonló volt. (12. táblázat).

12. táblázat: A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás a teljes, módosított vdH-S pontszámban az 52. héten és a 100. héten, a DISCOVER 2 vizsgálatban

	N ^a	A vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított vdH-S pontszámban bekövetkezett átlagos változás (SD ^b)
52. hét		
guszelkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guszelkumab 100 mg q8w	229	1,07 (3,843)
100. hét		
guszelkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guszelkumab 100 mg q8w	211	1,68 (7,018)

^a Értékelhető betegek, akiknél a specifikus időszak alatt változás volt észlelhető

^b SD (*standard deviation*) = szórás

Megjegyzés: a 24. hét után nincs placebo csoport

A fizikális funkció és az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A DISCOVER 1 és 2 vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegek az egészségi állapot felmérésére szolgáló kérdőív – mozgáskorlátozottsági index (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index* – HAQ-DI) segítségével vizsgálva a fizikális funkciók szignifikáns javulását mutatták ($p < 0,001$) a placebohoz képest a 24. héten. A HAQ-DI-ben bekövetkezett javulás fennmaradt a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

A kiindulási értékhez viszonyítva az SF-36 fizikális komponens összefoglaló pontszámában (SF-36 *Physical Component Summary score* – PCS) bekövetkezett, szignifikánsan nagyobb mértékű javulást figyeltek meg a 24. héten a guszelkumabbal kezelt betegeknél a DISCOVER 1 vizsgálatban ($p < 0,001$ mindkét dóziscsoport esetén) és a DISCOVER 2 vizsgálatban ($p = 0,006$ a 4 hetenkénti csoport esetén), mint a placebo mellett. A 24. héten a vizsgálat megkezdésétől számítva a krónikus betegség kezelésének funkcionális értékelése – fáradtság domén (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* – FACIT-F) pontszám nagyobb mértékű emelkedését figyelték meg mindkét

vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegeknél, mint a placebo esetén. A DISCOVER 2 vizsgálatban a bőrgyógyászati életminőségi indexszel (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*) mért, egészségi állapottal összefüggő életminőségben bekövetkezett nagyobb mértékű javulást figyeltek meg a 24. héten a guszelkumabbal kezelt betegeknél, mint a placebo esetén. Az SF-36 PCS-ben, a FACIT-F-ben és DLQI pontszámokban bekövetkezett javulás fennmaradt a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

Colitis ulcerosa

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (QUASAR intravénás indukciós vizsgálat, QUASAR fenntartó kezeléssel végzett vizsgálat, ASTRO subcutan indukciós vizsgálat) olyan közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak a kortikoszteroidokra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-merkaptopurin [6-MP]), a biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), egy Janus-kináz- (JAK-) inhibitorra és/vagy szfingozin-1-foszfátreceptor-modulátorokra (S1PRM), amelyek csak az ASTRO vizsgálat tekintetében értelmezhetőek, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre. Emellett a guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, II.b fázisú, az indukciós dózist kereső vizsgálatban értékelték (az indukciós dózis tartományát meghatározó QUASAR vizsgálat), amelybe hasonló, colitis ulcerosában szenvedő betegpopulációt vontak be, mint a III. fázisú indukciós vizsgálatba.

A betegségaktivitást a módosított Mayo-pontszámmal (*modified Mayo score – mMS*), egy 3 komponensű Mayo-pontszámmal (0–9) mérték, ami a következő alpontszámok összességéből állt (minden egyes alpontszám 0 és 3 közé esett): székletürítési gyakoriság alpontszám (*stool frequency subscore – SFS*), rectalis vérzés alpontszám (*rectal bleeding subscore – RBS*) és a központilag értékelt endoszkópia vizsgálati eredményének alpontszáma (*endoscopy subscore – ES*). A közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosa mMS pontszámát 5 és 9 közöttinek határozták meg, az $RBS \geq 1$, és az $ES = 2$ (jelentős erythema, hiányzó vascularis mintázat, nyálkahártya-sérülékenységi és/vagy eróziók határozzák meg) vagy az $ES = 3$ volt (spontán vérzés és kifelélyesedés határozza meg).

Indukciós vizsgálat (induction study – IS): QUASAR IS

A QUASAR IS indukciós vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy 200 mg guszelkumabra vagy placebo-ra, amit intravénás infúzióban adtak a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten. Összesen 701 beteg eredményeit értékelték. A vizsgálat megkezdésekor a medián mMS 7 volt, a betegek 35,5%-ánál a kiindulási mMS 5–6 volt, 64,5%-uknál pedig az mMS 7–9 volt, továbbá a betegek 67,9%-ánál a kiindulási ES 3 volt. A medián életkor 39 év volt (tartomány: 18–79 év), 43,1%-uk volt nő, 72,5%-uk volt fehér bőrű, 21,4%-uk ázsiai és 1%-uk fekete bőrű.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, MTX, 6-MP, AZA és/vagy *per os* kortikoszteroidok stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 72,5%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,8%-a kapott immunmodulátorokat (MTX, 6-MP vagy AZA), és a betegek 43,1%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák és JAK-inhibitorok nem voltak megengedettek.

Összesen a betegek 49,1%-ánál legalább egy biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor korábban már sikertelennek bizonyult. Ezen betegek 87,5%-ánál korábban sikertelen volt egy TNF-blokkoló, 54,1%-ánál a vedolizumab és 18%-ánál egy JAK-inhibitor, míg 47,4%-uknál sikertelen volt 2 vagy több ezek közül a kezelések közül. Összesen a betegek 48,4%-a nem kapott korábban biológiai terápiát és JAK-inhibítort, míg 2,6%-uk kapott biológiai terápiát vagy JAK-inhibítort, amivel a kezelés nem volt sikertelen.

Az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció és az IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti remisszió (13. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

13. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya, a QUASAR IS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 200 mg, intravénás indukció ^a %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)
Klinikai remisszió^b			
Teljes populáció	8% (N = 280)	23% (N = 421)	15% (10%; 20%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	12% (N = 137)	32% (N = 202)	20% (12%; 28%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 14%)
Tüneti remisszió^f			
Teljes populáció	21% (N = 280)	50% (N = 421)	29% (23%; 36%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	26% (N = 137)	60% (N = 202)	34% (24%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	14% (N = 136)	38% (N = 208)	24% (16%; 33%)
Endoszkópos gyógyulás^g			
Teljes populáció	11% (N = 280)	27% (N = 421)	16% (10%; 21%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	17% (N = 137)	38% (N = 202)	21% (12%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	5% (N = 136)	15% (N = 208)	10% (4%; 16%)
Klinikai válaszreakció^h			
Teljes populáció	28% (N = 280)	62% (N = 421)	34% (27%; 41%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	35% (N = 137)	71% (N = 202)	36% (26%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	20% (N = 136)	51% (N = 208)	32% (22%; 41%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	8% (N = 280)	24% (N = 421)	16% (11%; 21%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	11% (N = 137)	33% (N = 202)	22% (13%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 15%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^j			
Teljes populáció	21% (N = 280)	41% (N = 421)	20% (13%; 26%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	29% (N = 137)	42% (N = 202)	12% (2%; 23%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	13% (N = 136)	38% (N = 208)	25% (17%; 34%)

IBDQ remisszió^k			
Teljes populáció	30% (N = 280)	51% (N = 421)	22% (15%; 29%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	34% (N = 137)	62% (N = 202)	28% (18%; 38%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	24% (N = 136)	39% (N = 208)	15% (5%; 25%)

^a Intravénás indukcióként 200 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten.

^b A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül.

^c $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján (a stratifikációs tényezőkre korrigálva: biológiai terápiára és/vagy JAK-inhibitor-kezelésre vonatkozó sikertelenségi státusz, és kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása a vizsgálat megkezdésekor).

^d További 7 beteg a placebo csoportban és 11 beteg a guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát vagy JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.

^e Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus–kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.

^f A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alpontszám 0.

^g Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.

^h A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.

ⁱ A hisztológiai gyógyulás [neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyógyulás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.

^j A fáradékonyságot a 7.a számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.

^k A gyulladásos bélbetegség kérdőív (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti összpontszám ≥ 170 .

A QUASAR IS és az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatba szintén bevontak 48 olyan beteget, akiknek a kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az RBS ≥ 1 . Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási mMs = 4 volt, a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásossága, amit a 12. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyógyulással mértek, hasonló volt a közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedők teljes populációjáéval.

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alpontszámok

A guszelkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alpontszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, és ezek tovább csökkentek a 12. hétig.

Fenntartó kezeléssel (maintenance study – MS) végzett vizsgálat: QUASAR MS

A QUASAR MS 568, olyan beteget értékelt, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban. A QUASAR MS-ben ezeket a betegeket úgy randomizálták, hogy subcutan fenntartó kezelési protokollként vagy 8 hetenként 100 mg guszelkumabot vagy 4 hetenként 200 mg guszelkumabot vagy placebót kaptak, 44 héten keresztül.

Az elsődleges végpont a 44. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 44. héten a másodlagos végpontok közé tartozott többek között a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció és az IBDQ szerinti remisszió (14. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 44. héten mindkét, guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebo esetén.

14. táblázat: A hatásossági végpontokat a 44. héten elérő betegek aránya, a QUASAR MS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 100 mg q8w subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 200 mg q4w subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^c					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	45% (N = 188)	50% (N = 190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	58% (N = 96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Tüneti remisszió ^h					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	70% (N = 188)	69% (N = 190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	46% (N = 108)	74% (N = 105)	76% (N = 96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	24% (N = 75)	65% (N = 77)	60% (N = 88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió ⁱ					
Teljes populáció ^d	18% (N = 190)	45% (N = 188)	49% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	7% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoszkópos gyógyulás ^j					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	49% (N = 188)	52% (N = 190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	53% (N = 105)	59% (N = 96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	45% (N = 77)	42% (N = 88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)

Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás^k					
Teljes populáció ^d	17% (N = 190)	44% (N = 188)	48% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	23% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	38% (N = 77)	39% (N = 88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinikai válaszreakció^l					
Teljes populáció ^d	43% (N = 190)	78% (N = 188)	75% (N = 190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	54% (N = 108)	83% (N = 105)	81% (N = 96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	28% (N = 75)	70% (N = 77)	67% (N = 88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Fenntartott klinikai remisszió a 44. héten azoknál a betegeknél, akik klinikai remissziót értek el 12 héttel az indukció után					
Teljes populáció ^q	34% (N = 59)	61% (N = 66)	72% (N = 69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^r	34% (N = 41)	65% (N = 43)	79% (N = 48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	27% (N = 15)	60% (N = 20)	56% (N = 18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Endoszkópos normalizálódásⁿ					
Teljes populáció ^d	15% (N = 190)	35% (N = 188)	34% (N = 190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	20% (N = 108)	38% (N = 105)	42% (N = 96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	31% (N = 77)	24% (N = 88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^o					
Teljes populáció ^d	29% (N = 190)	51% (N = 188)	43% (N = 190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	36% (N = 108)	51% (N = 105)	53% (N = 96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	47% (N = 77)	32% (N = 88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)

IBDQ szerinti remisszió^p					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	64% (N = 188)	64% (N = 190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	49% (N = 108)	68% (N = 105)	74% (N = 96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	58% (N = 77)	53% (N = 88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

^a 100 mg guszelkumab, subcutan injekció formájában, 8 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.

^b 200 mg guszelkumab, subcutan injekció formájában, 4 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.

^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül.

^d Olyan betegek, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.

^e $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.

^f További 7 beteg a placebo csoportban, 6 beteg a 100 mg guszelkumabot kapó csoportban és 6 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, de ezek nem voltak sikertelenek.

^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus-kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.

^h A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alpontszám 0.

ⁱ Nem igényel semmilyen kortikoszteroid-kezelést legalább 8 héttel a 44. hét előtt, és a 44. héten megfelel a klinikai remisszió kritériumainak is.

^j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.

^k A hisztológiai gyógyulás [neutrophil infiltratio a crypták < 5%-ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyógyulás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.

^l A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.

^m $p < 0,01$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.

ⁿ Az endoszkópos alpontszám 0.

^o A fáradékonyságot a 7. a számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót az indukciós kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.

^p A gyulladásos bélbetegség kérdőív szerinti összpontszám ≥ 170 .

^q Olyan betegek, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai remissziót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban, vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.

^r További 3 beteg a placebo csoportban, 3 beteg a 100 mg guszelkumabot kapó csoportban és 3 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.

A QUASAR IS és QUASAR MS vizsgálatokban következetesen igazolták a guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól, testtömegetől és a korábbi biológiai terápiával vagy JAK-inhibitorral végzett kezeléstől.

A QUASAR MS vizsgálatban az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknél további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guszelkumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg subcutan adagolással. A kétféle guszelkumab-dózist kapó csoport között $> 15\%$ -os, klinikailag jelentős számbeli különbségeket figyeltek meg a 44. héten a következő végpontokra vonatkozóan azoknál a betegeknél, akiknek a CRP-szintje > 3 mg/l volt az indukciós adagolás befejezése után: klinikai remisszió (200 mg q4w: 48%, illetve 100 mg q8w: 30%), a klinikai remisszió fenntartása (200 mg q4w: 88%, illetve 100 mg q8w: 50%), a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 30%), endoszkópos gyógyulás (200 mg q4w: 52%, illetve 100 mg q8w: 35%), valamint hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 29%).

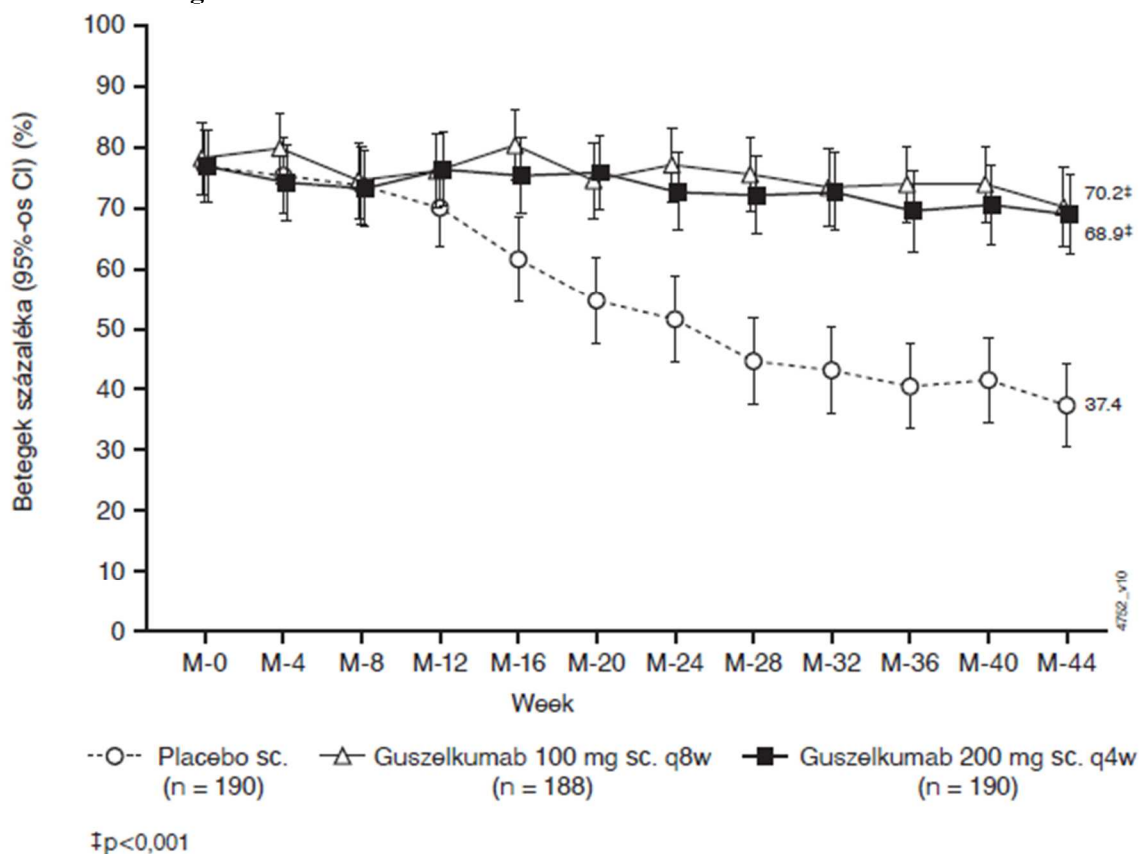
A QUASAR MS vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akiknek az indukciós kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az RBS ≥ 1 , és akik klinikai válaszreakciót értek el 12 héttel a guszelkumab intravénás adása után a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt

meghatározó QUASAR vizsgálatban. Ezeknél a betegeknél a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásossága, amit a 44. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyógyulással mértek, hasonló volt a teljes populációéval.

Tüneti remisszió az idő függvényében

A QUASAR MS vizsgálatban a tüneti remisszió, amit 0-s vagy 1-es, az indukciós kiindulási értéket meg nem haladó székletürítési gyakoriság alpontszámmal, és 0-s rectalis vérzés alpontszámmal definiáltak, fennmaradt 44 héten keresztül mindkét guszelkumab kezelési csoportban, miközben a placebo csoportban csökkenést figyeltek meg (8. ábra):

8. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 44 hét során, a QUASAR MS vizsgálatban



A guszelkumab kiterjesztett kezelésre reagálók a 24. héten

Azok a guszelkumabbal kezelt betegek, akik nem mutattak klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak a 12., a 16. és a 20. héten. A QUASAR IS vizsgálatban 120, olyan guszelkumabbal kezelt beteg közül, aki nem mutatott klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 66 (55%) beteg ért el klinikai válaszreakciót a 24. héten. A 24. héten guszelkumabra reagáló betegek beléptek a QUASAR MS vizsgálatba, és 4 hetenként 200 mg guszelkumabot kaptak subcutan. A QUASAR MS vizsgálat 44. hetében 123 beteg közül 83-nál (67%) maradt fenn a klinikai válaszreakció, és a 123 beteg közül 37 (30%) ért el klinikai remissziót.

A hatásosság visszanyerése a guszelkumabra adott válasz elvesztése után

Tizenkilenc olyan, 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó beteg esetében, akiknél a válaszreakció elsődleges elvesztését tapasztalták (10%) a QUASAR MS vizsgálat 8. és 32. hete között, vak elrendezésben, 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak, és ezek közül a betegek közül 11 (58%) ért el tüneti válaszreakciót, míg 5 beteg (26%) ért el tüneti remissziót 12 hét után.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

A hisztológiai remisszió meghatározása szerint a Geboes hisztológiai pontszám ≤ 2 B.0 (a neutrophilek hiánya a mucosában [mind a lamina propriában, mind az epitheliumban], nincs crypta

destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulatiós szövet a Geboes besorolási rendszer szerint). A QUASAR IS vizsgálatban hisztológiai remissziót a guszelkumabbal kezelt betegek 40%-a ért el a 12. héten, míg a betegek 19%-a a placebocsoportban. A QUASAR MS vizsgálatban hisztológiai remissziót a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 59%-a, a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 61%-a, míg a placebocsoportban a betegek 27%-a ért el a 44. héten.

A nyálkahártya endoszkópos képének normalizálódása definíció szerint: ES = 0. A QUASAR IS vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegek 15%-a, míg a placebocsoportban a betegek 5%-a ért el endoszkópos normalizálódást a 12. héten.

Kompozit hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-eredmények

A 8 hetente 100 mg vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek nagyobb arányban értek el együttes tüneti remissziót, endoszkópos normalizálódást, hisztológiai remissziót és 250 mg/kg-ot meg nem haladó faecalis kalprotektinszintet, mint azok, akik placebót kaptak (sorrendben 22% és 28%, illetve 9%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetében a guszelkumabot kapó betegeknél – a placebohoz képest – a vizsgálat megkezdésétől számítva nagyobb mértékű és klinikailag jelentős javulást mutattak a gyulladásos bélbetegségnél (*inflammatory bowel disease* – IBD) specifikus életminőség tekintetében, amit az IBDQ összpontszámával és az IBDQ minden részterületének (bélrendszeri tünetek, beleértve a hasi fájdalmat és a sürgető székelési ingert, szisztémás funkció, érzelmi funkció és szociális funkció) pontszámával mértek. Ezek a javulások a guszelkumabbal kezelt betegeknél a 44. hétig fennmaradtak a QUASAR MS vizsgálatban.

A colitis ulcerosával összefüggő hospitalizációk

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetéig a guszelkumab-csoportban a betegek kisebb arányban kerültek kórházba colitis ulcerosa miatt (1,9%, 8/421), mint a placebocsoportban (5,4%, 15/280).

ASTRO

Az ASTRO vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placebo.

Összesen 418 beteg eredményeit értékelték. A betegek medián életkora 40 év volt (tartomány: 18–80 év), 38,8% volt nő; és 64,6% volt fehér bőrűként, 28,9% ázsiaiként és 3,1% fekete bőrűként azonosított.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, immunmodulátorok (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy *per os* kortikoszteroidok (legfeljebb napi 20 mg prednizon vagy azzal egyenértékű szer) stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 77,3%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,1% kapott immunmodulátorokat és a betegek 32,8%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák, JAK-inhibitorok vagy S1PRM hatóanyagok nem voltak megengedettek. A betegek összesen 40,2%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, JAK-inhibitorral és/vagy S1PRM-mel, 58,1%-uk nem kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, és 1,7%-uk kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, ami nem volt sikertelen.

Az ASTRO vizsgálatban az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció és a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás (lásd 15. táblázat). A 24. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a klinikai remisszió és az endoszkópos gyógyulás (lásd 16. táblázat).

15. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg Subcutan indukció ^a %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^b
Klinikai remisszió^c			
Teljes populáció	6% (N = 139)	28% (N = 279)	21% (15%; 28%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	9% (N = 79)	36% (N = 164)	27% (18%; 37%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	4% (N = 56)	16% (N = 112)	12% (3%; 20%)
Tüneti remisszió^d			
Teljes populáció	21% (N = 139)	51% (N = 279)	30% (22%; 39%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	25% (N = 79)	59% (N = 164)	34% (22%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	14% (N = 56)	41% (N = 112)	26% (13%; 39%)
Endoszkópos gyógyulás^h			
Teljes populáció	13% (N = 139)	37% (N = 279)	24% (17%; 32%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	46% (N = 164)	28% (17%; 40%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	24% (N = 112)	16% (6%; 26%)
Klinikai válaszreakcióⁱ			
Teljes populáció	35% (N = 139)	66% (N = 279)	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	42% (N = 79)	71% (N = 164)	30% (17%; 43%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	25% (N = 56)	57% (N = 112)	31% (17%; 45%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	11% (N = 139)	30% (N = 279)	20% (12%; 27%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	14% (N = 79)	38% (N = 164)	25% (14%; 35%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	19% (N = 112)	11% (1%; 20%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel–Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terápia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópos Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenysége nélkül

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; valamint a rectalis vérzés alpontszáma 0

^e $p < 0,001$

^f További 4 beteg a placebocsoportban és 3 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRM-et, és ezek nem voltak sikertelenek

^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

ⁱ A módosított Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1

j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül, valamint a Geboes-pontszám $\leq 3,1$ (neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulatiós szövet a besorolási rendszer szerint)

16. táblázat: A hatásossági végpontokat a 24. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 100 mg q8w Subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 200 mg q4w Subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^c	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^d					
Teljes populáció	9% (N = 139)	35% (N = 139)	36% (N = 140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	13% (N = 79)	49% (N = 81)	43% (N = 83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	16% (N = 57)	27% (N = 55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoszkópos gyógyulás ^h					
Teljes populáció	12% (N = 139)	40% (N = 139)	45% (N = 140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	54% (N = 81)	52% (N = 83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	19% (N = 57)	36% (N = 55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 100 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 8 hetenként

^b Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 200 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 4 hetenként

^c A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel–Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terápia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópiás Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül

^e $p < 0,001$

^f További 4 beteg a placebocsoportban, 1 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban és 2 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRM-et, és ezek nem voltak sikertelenek

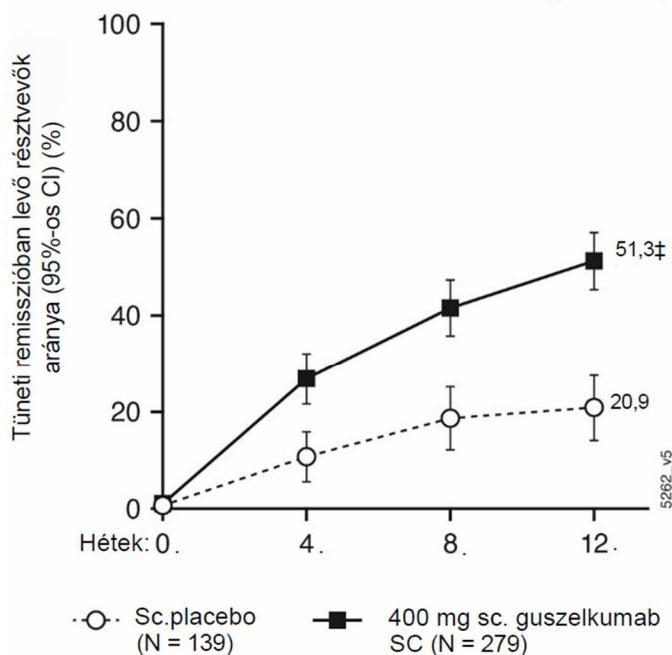
^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszképet, az ezekre adott válaszképet megszüntetését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

Tüneti remisszió az idő függvényében

Az ASTRO vizsgálatban nagyobb arányban észleltek tüneti remissziót a guszelkumabot kapó kezelési csoportban, mint a placebocsoportban (a tüneti remisszió meghatározása: a székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, valamint a rectalis vérzés megfigyelt alpontszáma 0 a 12. hétig) (9. ábra):

9. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 12 hét során, az ASTRO vizsgálatban



†p<0,001

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alpontszámok

A guselkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alpontszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, placebóval összehasonlítva.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

Hisztológiai remissziót a 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegek 44%-a ért el a 12. héten, míg ugyanennek aránya 20% volt a placebocsoportban.

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél a 24. héten endoszkópos normalizálódást elérő betegek aránya 21% volt azok körében, akik 100 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 16. héten és azt követően 8 hetenként, illetve 26% volt azoknál, akik 200 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 12. héten és azt követően 4 hetenként, míg ugyanennek aránya 4% volt a placebocsoportban.

Hasi fájdalom és székletürítési inger

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezeltékhez képest nagyobb volt azok aránya, akiknél nem jelentkezett hasi fájdalom (56% ill. 31%), valamint nem lépett fel sürgető székletürítési inger (49% ill. 24%) a 12. héten.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A betegségsspecifikus, egészségi állapottal összefüggő életminőséget az IBDQ alkalmazásával határozták meg. A kombinált, 400 mg sc. guselkumabot kapó csoportban a betegek nagyobb arányban (61%) érték el az IBDQ szerinti remissziót a 12. héten, mint a placebocsoportban (34%).

Crohn-betegség

A guselkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték olyan aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak bármelyik *per os* adott kortikoszteroidra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy a biológiai terápiára (TNF-blokkolók vagy vedolizumab) vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre: két, azonos elrendezésű, 48 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo- és aktív kontrolllos (usztekinumab), párhuzamos csoportú vizsgálat (GALAXI 2 és GALAXI 3), valamint egy 24 hetes,

multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálat (GRAVITI). Mindhárom vizsgálat elrendezése mindvégig azonos kezeléssel végzett vizsgálat volt: a guszelkumabra (vagy a GALAXI 2 és GALAXI 3 esetén usztekinumabra) randomizált betegeknek a vizsgálat időtartama alatt megtartották a kiosztott kezelést.

GALAXI 2 és GALAXI 3

A GALAXI 2 és GALAXI 3 III. fázisú vizsgálatokban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség definíciója a Crohn-betegség aktivitási index [*Crohn's Disease Activity Index – CDAI*] pontszám ≥ 220 és ≤ 450 volt, és a Crohn-betegség esetén az egyszerű endoszkópos pontszám (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD*) ≥ 6 volt (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknek). A GALAXI 2/3 kiegészítő kritériumai közé tartozott a napi átlagos székletürítési gyakoriság (*stool frequency – SF*) > 3 vagy a napi átlagos hasi fájdalom (*abdominal pain – AP*) pontszám > 1 .

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatokban a betegeket 2:2:2:1 arányban randomizálták 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy megközelítőleg 6 mg/ttkg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, vagy placebóra. A placebóra non-reszponderek usztekinumabot kezdtek kapni a 12. héten.

Összesen 1021 beteget értékelt a GALAXI 2 (n = 508) és GALAXI 3 (n = 513) vizsgálatban. A medián életkor 34 év volt (tartomány: 18–83 év), 57,6%-uk volt férfi, és 74,3%-uk volt fehér bőrként, 21,3%-uk ázsiaiaként és 1,5%-uk fekete bőrként azonosított.

A GALAXI 2 vizsgálatban a betegek 52,8%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,6% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 7,5% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,9%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 5,3%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 37,4%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 29,9%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 3 vizsgálatban a betegek 51,9%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,3% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 9,6% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,5%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 6,6%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 36,1%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 30,2%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálat társprimer és fő másodlagos végpontjainak eredményeit – a placeboéval összehasonlítva – a 17. táblázat (12. hét) és a 18. táblázat (48. hét) mutatja be. A 48. héten a fő másodlagos végpontok usztekinumabhoz hasonlított eredményeit a 19. és 20. táblázat mutatja be.

17. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 12. héten a társprimer és fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab, illetve a placebo esetén

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %
Társprimer hatásossági végpontok				
Klinikai remisszió^b a 12. héten				
Teljes populáció	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 12. héten				
Teljes populáció	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Fő másodlagos hatásossági végpontok				
PRO-2 remisszió^f a 12. héten				
Teljes populáció	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Fáradékonyság válaszreakció^g a 12. héten				
Teljes populáció	29% (N = 76)	45% ⁱ (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^e a 12. héten				
Teljes populáció	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten – Ebben az oszlopban két guszelkumab terápiás csoportot vontak össze, mivel a betegek ugyanazt az intravénás indukciós adagolási rendet kapták a 12. hét előtt.

^b A klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150.

^c További 9 beteg a placebo csoportban és 38 beteg a 200 mg intravénás guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^d Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók vagy vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: SES-CD-pontszám ≥ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2.

^f A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^g A fáradékonyság válaszreakció a meghatározás szerint: a *PROMIS Fatigue Short Form 7a* kérdőív szerinti, legalább 7 pontos javulás.

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2.

ⁱ p < 0,001

^j p < 0,05

18. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b	Placebo (N = 72)	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^c a 48. héten^f						
Teljes populáció	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten^f						
Teljes populáció	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.

^d Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≥ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Azokat a résztvevőket, akik a 12. héten megfeleltek az inadekvát válaszreakció kritériumainak, a 48. héten non-reszpondereknek tekintették, a terápiás karra való tekintet nélkül.

19. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten						
Teljes populáció	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 48. héten^l						
Teljes populáció	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^f a 48. héten						
Teljes populáció	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Klinikai remisszió^g a 48. héten						
Teljes populáció	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^h a 48. héten^l						
Teljes populáció	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Tartós klinikai remisszióⁱ a 48. héten						
Teljes populáció	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)

PRO-2 remisszió^j a 48. héten

Teljes populáció	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

^a 6 mg/ttkg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^f Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^g A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

^h A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.

ⁱ A tartós klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 az összes vizit $\geq 80\%$ -ára vonatkozóan, a 12. hét és a 48. hét között (a 10 vizitből legalább 8), amelynek tartalmaznia kell a 48. hetet is.

^j A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^k $p < 0,05$

^l A 48. heti válaszreakciókat a 12. héten adott klinikai válaszreakcióra való tekintet nélkül értékelték.

20. táblázat: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció → 90 mg q8w, subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció → 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab, intravénás indukció → 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten			
Teljes populáció	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Endoszkópos válaszreakció^g a 48. héten			
Teljes populáció	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Endoszkópos remisszió^h a 48. héten			
Teljes populáció	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Klinikai remisszióⁱ a 48. héten			
Teljes populáció	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

^a 6 mg/ttkg usztekimumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekimumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e További 14 beteg az usztekimumab-csoportban, 21 beteg a 4 hetente 200 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban és 17 beteg a 8 hetente 100 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^f Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^g Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

ⁱ A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

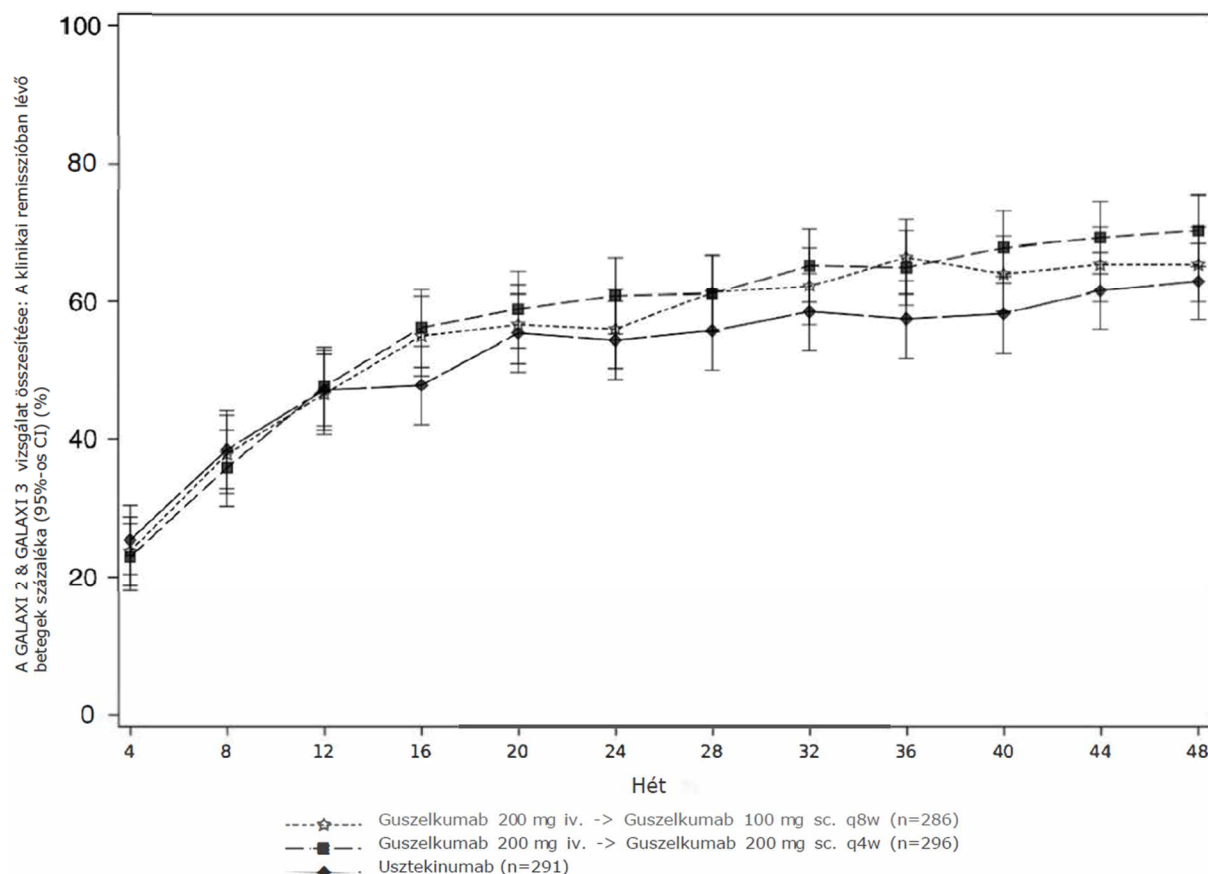
A GALAXI 2 és a GALAXI 3 vizsgálatokban következetesen igazolták a guselkumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól és a testtömegtől.

A GALAXI III. fázisú vizsgálatok összesített szubpopulációs analíziseiben az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknek további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guselkumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg-os subcutan fenntartó adagolási renddel. Klinikailag jelentős különbséget figyeltek meg a két guselkumab dóziscsoportban azok között a betegek között, akiknek a CRP-szintje > 5 mg/l volt az indukció befejezése után, a következő végpontok tekintetében: klinikai remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 54,1%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 71,0%); endoszkópos válaszreakció a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 36,5%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 50,5%); és PRO-2 remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 51,8%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 61,7%).

Klinikai remisszió az idő múlásával

A CDAI-pontszámokat minden egyes betegvizit alkalmával dokumentálták. A klinikai remisszióban lévő betegek arányát a 48 hét alatt, a 10. ábra mutatja be.

10. ábra: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 48 hét alatt



Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A kiindulási értékhez viszonyított, nagyobb mértékű javulás volt észlelhető a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban az IBDQ összpontszámmal mért, gyulladásos bélbetegségnél (IBD) specifikus életminőség tekintetében, mint a placebo esetén. A javulás 48 héten keresztül fennmaradt mindkét vizsgálatban.

GRAVITI

A III. fázisú GRAVITI vizsgálatban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség meghatározása a következő volt: a CDAI-pontszám ≥ 220 és ≤ 450 és a CD (SES-CD) ≥ 6 (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknél), és a napi átlagos SF ≥ 4 vagy a napi átlagos AP-pontszám ≥ 2 .

A GRAVITI vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placebo. A placebocsoportban minden olyan beteg, aki megfelelt a mentő kezelés kritériumainak, 400 mg guszelkumab subcutan indukciós adagolást kapott a 16., a 20. és a 24. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett.

Összesen 347 beteget értékelték. A betegek medián életkora 36 év volt (tartomány: 18–83 év), 58,5%-uk volt férfi, és 66%-uk volt fehér bőrűként, 21,9%-uk ázsiaiaként és 2,6%-uk fekete bőrűként azonosított.

A GRAVITI vizsgálatban a betegek 46,4%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, 46,4%-uk nem kapott korábban biológiai terápiát, és 7,2%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 29,7%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 28,5%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontok eredményeinek placebóval történő összehasonlítását a 12. héten, a 21. táblázat mutatja be.

21. táblázat: A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten a társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	Placebo	Guszelkumab 400 mg subcutan injekció ^a
Társprimer hatásossági végpontok		
Klinikai remisszió^b a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Endoszkópos válaszreakció^f a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Fontos másodlagos hatásossági végpontok		
Klinikai válaszreakció^g a 12. héten		
Teljes populáció	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
PRO-2 remisszió^h a 12. héten		
Teljes populáció	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a 400 mg guszelkumab subcutan a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b Klinikai remisszió: CDAI-pontszám < 150

^c p < 0,001

^d További 8 beteg a placebocsoportban és 17 beteg a subcutan 400 mg guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^e Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^f Endoszkópos válaszreakció: a SES-CD pontszám $\geq$ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve.

^g Klinikai válaszreakció: a CDAI-pontszám $\geq$ 100 pontos csökkenése a vizsgálat megkezdésétől kezdve vagy a CDAI-pontszám < 150.

^h PRO-2 remisszió: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

A 24. héten a 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el klinikai remissziót, szemben a placebóval kezelt betegekkel (sorrendben 60,9% és 58,3% vs. 21,4%, a p-érték mindkét esetben < 0,001). A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 60%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 66,1%-a ért el klinikai remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 44,3%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 51,3%-a ért el endoszkópos remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten és a 24 héten az IBDQ összpontszámmal mért, IBD-nél specifikus életminőség placebóhoz viszonyított, klinikailag jelentős javulását figyelték meg.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a guszelkumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Plakkos psoriasis gyermekeknél és serdülőknél

A guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kontrollként placebót és aktív biológiai összehasonlító készítményt alkalmazó vizsgálatban (PROTOSTAR) értékelték 120 olyan, 6. és betöltött 18. életév közötti, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg esetében, akik fototerápiára vagy szisztémás terápiára alkalmasak voltak, de esetükben a fototerápia és/vagy a topikális terápiák nem biztosítottak megfelelő betegségkontrollt. A PROTOSTAR vizsgálat két részből állt. Az 1. rész egy 16 hetes randomizált, kontrollként placebót és aktív biológiai összehasonlító készítményt alkalmazó időszakból állt, amit egy kontrollt nem alkalmazó időszak követett az 52. hétig, amelyben a guszelkumab-kezelést vagy abbahagyták majd újra kezdték, vagy először kezdték el azt alkalmazni. A 2. rész egy nyílt elrendezésű guszelkumab karból állt, amely az 52. hétig tartott.

A beválasztott betegek IGA-pontszáma ≥ 3 volt a teljes betegség súlyosságát mérő 5 pontos skálán, a PASI értéke ≥ 12 , a minimum érintett BSA $\geq 10\%$ volt, és az alábbiak közül legalább egynek megfeleltek: 1) nagyon vastag laesiók, 2) az arc, a nemi szervek vagy a kéz/láb klinikailag releváns érintettsége, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$, vagy 5) IGA = 4. A guttált, erythrodermás vagy pustularis psoriasisban szenvedő alanyokat kizárták.

Az 1. részben 92 olyan, a 6. és betöltött 18. életév közötti beteget randomizáltak, akik a 0., 4. és 12. héten subcutan injekcióban kaptak vagy guszelkumabot (N = 41) vagy placebót (N = 25), vagy hetente aktív biológiai komparátort (N = 26). A 2. részben további 28 olyan, a 12. és a betöltött 18. életév közötti gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a vizsgálatba, akik a 0. és 4. héten, majd azt követően 8 hetente kaptak guszelkumabot subcutan injekcióban. A guszelkumab-csoportban a 70 kg alatti testtömegű betegek 1,3 mg/ttkg-ot kaptak a 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal, a 70 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek pedig 100 mg-ot kaptak előretöltött fecskendővel.

Az elsődleges társvégpontok a következők voltak: a PASI 75 választ elérő betegek aránya, valamint a „tisztá” vagy „minimális” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0/1) elérő betegek aránya a 16. héten. A másodlagos végpontok a következők voltak: azon betegek aránya, akik PASI 90 választ, „tisztá” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0), PASI 100 választ értek el a 16. héten.

A klinikai vizsgálat kontrolllos részében részt vevő 92 beteg esetében a kiindulási demográfiai jellemzők általában összehasonlíthatóak voltak a kezelési csoportok között. Összességében, több mint 55% férfi volt, 85% fehér bőrű, az átlagos testtömeg körülbelül 57,3 kg, az átlagos életkor pedig 12,9 év volt úgy, hogy a betegek 33%-a volt 12 év alatti.

A betegség kiindulási jellemzői általánosságban összevethetők voltak a kezelési csoportokban: a BSA kiindulási mediánértéke 20% volt, a PASI-pontszám kiindulási mediánja körülbelül 17 volt, a kiindulási IGA-pontszám a betegek 20%-ánál (placebo) és 24%-ánál (guszelkumab) minősült súlyosnak, és a betegek 3,3%-ánál szerepelt az anamnézisben arthritis psoriatica.

Teljes bőrbetegség

A guszelkumab-kezelés hatására szignifikánsan javult a betegségaktivitás mértéke a placebóhoz viszonyítva a 16. hétre. A vizsgálati végpontokra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi, 22. táblázat mutatja.

22. táblázat: A PROTOSTAR vizsgálat 16. hetében mért végpontok összefoglalása

	Placebo (N = 25)	Guszelkumab (N = 41)	p-érték
IGA-pontszám 0 (tiszt) vagy 1 (minimális), N (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
IGA-pontszám 0 (tiszt), N (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
PASI 75 válasz, N (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
PASI 90 válasz, N (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
PASI 100 válasz, N (%)	0	14 (34,1%)	0,002
A CDLQI változása a kiindulási értékhez képest, LS Mean (95%-os CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI: Gyermek bőrgyógyászati életminőségi indexe (Children's Dermatology Life Quality Index)

^a LS (*least square*) Mean: legkisebb négyzetes becslés átlaga

A PROTOSTAR vizsgálat 1. részében szereplő 16 hetes placebokontrollos időszak után kivonták a kezelésből azokat a guszelkumab-kezelésben részesülő betegeket, akik a 16. héten elérték a PASI 90-et. A PASI 90 válasz megszűnését már 12 héttel a guszelkumab-kezelés abbahagyása után észlelték, a PASI 90 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 24 hét volt. A 16. hétre a PASI 90 választ el nem érő, guszelkumab-kezelésben részesült betegek közül a további 32 hétig folytatólagosan guszelkumab-kezelést kapó betegek 72,2%-a adott PASI 75 választ az 52. héten, 61,1%-uk pedig PASI 90 választ ért el az 52. héten.

Azok közül a 0. héten placebóra randomizált betegek közül, akik a 16. héten nem érték el a PASI 90 választ, és áttértek a guszelkumab-kezelésre, 95,0%-uk érte el a PASI 75, illetve 65,0%-uk a PASI 90 választ az 52. héten.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyszeri 100 mg-os subcutan injekció egészséges vizsgálati alanyoknak történt adása után a guszelkumab $8,09 \pm 3,68$ µg/ml-es ($\pm$ SD) maximális szérumszintet (C_{max}) ért el az adagolást követően megközelítőleg 5,5 nappal. Becslések szerint a guszelkumab abszolút biohasznosulása egy egyszeri 100 mg-os subcutan injekció beadása után megközelítőleg 49% volt egészséges vizsgálati alanyoknál.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a guszelkumab a 20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszintet, 100 mg guszelkumab 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő subcutan beadását követően. A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos ($\pm$ SD) szérumszint guszelkumab szérumszintje két III. fázisú vizsgálatban a plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél $1,15 \pm 0,73$ µg/ml és $1,23 \pm 0,84$ µg/ml volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél hasonlóak voltak a psoriasisos betegeknél észleltekhöz. 100 mg guszelkumab a 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő, subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérumszintje szintén megközelítőleg 1,2 mikrogramm/ml volt. 100 mg guszelkumab 4 hetenkénti subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérumszintje megközelítőleg 3,8 µg/ml volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak a colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. A javasolt intravénás indukciós adagolási rend szerint a 0., a 4. és a 8. héten alkalmazott 200 mg guszelkumab beadása után a guszelkumab átlagos szérumszintje a 8. héten $68,27$ µg/ml volt a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, és $70,5$ µg/ml a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

A javasolt, 0., 4. és 8. héten adott 400 mg-os guszelkumab subcutan indukciós adagolási rend után a guszelkumab átlagos szérumszükszárítási koncentrációját a 8. héten 28,8 µg/ml-re becsülték a colitis ulcerosás betegeknel, valamint 27,7 µg/ml-re becsülték a Crohn-betegségben szenvedő betegeknel. A javasolt indukciós adagolási rend után a teljes szisztémás expozíció (AUC) hasonló volt a subcutan és az intravénás indukciót követően.

Colitis ulcerosában szenvedő betegeknel a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszükszárítási koncentrációja a 8 hetenként 100 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően megközelítőleg 1,4 µg/ml, a 4 hetenként 200 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően pedig megközelítőleg 10,7 µg/ml volt.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknel a 8 hetenként 100 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után az átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszükszárítási koncentráció 1,2 µg/ml, míg a 4 hetenként 200 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után 10,1 µg/ml volt.

Eloszlás

Egészséges vizsgálati alanyoknak történő egyszeri intravénás adás után a terminális fázis alatti átlagos eloszlási térfogat (V_z) megközelítőleg a 7 és 10 liter közötti tartományba esett a vizsgálatokban.

Biotranszformáció

A guszelkumab pontos metabolizálódási útvonalát nem határozták meg. Mint humán IgG monoklonális antitest, a guszelkumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-kkel azonos módon, várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Elimináció

Egészséges vizsgálati alanyoknál egyszeri intravénás adagolás után az átlagos szisztémás clearance (CL) 0,288–0,479 l/nap tartományba esett a vizsgálatokban. A guszelkumab átlagos felezési ideje ($T_{1/2}$) megközelítőleg 17 nap volt egészséges vizsgálati alanyoknál, és körülbelül 15–18 nap plakkos psoriasisban szenvedő betegeknel a vizsgálatokban, és körülbelül 17 nap a colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknel.

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az AZA, a 6-MP, a *per os* adott kortikoszteroidok és a szokásos szintetikus DMARD-ok, mint például az MTX egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab clearance-ét.

Linearitás/nonlinearitás

A guszelkumab szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) a 10–300 mg egyszeri subcutan injekciók adása után egészséges vizsgálati alanyoknál vagy plakkos psoriasisban szenvedő betegeknel megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknel a guszelkumab szérumszükszárítási koncentrációi a dózissal megközelítőleg arányosak voltak az intravénás alkalmazást követően.

Gyermekek és serdülők

A közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő, 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal vagy 100 mg-os előretöltött fecskendővel subcutan beadott, guszelkumabbal kezelt 6. és betöltött 18. életév közötti gyermek- és serdülőkori betegeknel (lásd 4.2 pont) a guszelkumab a

20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérum-völgykoncentrációt, amely a felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt.

A javasolt adagolási rend a felnőttekéhez hasonló, előre jelzett guszelkumab-expozíciót eredményez a szérumban a plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek teljes testtömeg-tartományában.

Idősek

Idős betegekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, plakkos psoriasisban szenvedő, 1384 beteg közül összesen 70 volt 65 éves vagy idősebb, és 4 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumab expozíciónak kitett, arthritis psoriaticában szenvedő, 746 beteg közül összesen 38 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és nem volt 75 éves vagy idősebb beteg. A II./III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, colitis ulcerosában szenvedő 859 beteg közül összesen 52 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 9 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, Crohn-betegségben szenvedő, 1009 beteg közül összesen 39 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 5 beteg volt 75 éves vagy idősebb.

A plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a legalább 65 éves betegeknek nem volt a becsült CL/F-ben észlelhető, nyilvánvaló változás a 65 évnél fiatalabb betegekhez képest, ami arra utal, hogy az idős betegeknek a dózis módosítása nem szükséges.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek specifikus vizsgálatot a vese- vagy májkárosodásnak a guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatása meghatározására. Az intakt guszelkumabnak, ami egy IgG típusú monoklonális antitest, renális eliminációja várhatóan alacsony, és csekély jelentőségű. Ehhez hasonlóan, a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja az IgG típusú monoklonális antitest guszelkumab clearance-ét, ami főként intracelluláris katabolizmuson keresztül eliminálódik. A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a kreatinin-clearance vagy a májfunkció nem gyakorolt jelentős hatást a guszelkumab clearance-ére.

Testtömeg

A guszelkumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömeg növekedésével együtt növekszik, ugyanakkor a megfigyelt klinikai vizsgálati adatok azt mutatják, hogy a dózis testtömeg szerinti módosítása nem indokolt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, pre- és posztnatális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a guszelkumab intravénás és subcutan alkalmazási módokat mellett jól tolerálható volt. A majmoknak adott hetenkénti 50 mg/kg-os subcutan dózis olyan expozíciós (AUC) értékeket eredményezett, amelyek legalább 23-szorosan meghaladták az intravénásan adott 200 mg-os dózist követő maximális klinikai expozíciót. Ezenkívül a közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban vagy egy célzott cardiovascularis farmakológiai biztonságossági vizsgálatban nem észleltek káros immunotoxicitási vagy cardiovascularis farmakológiai biztonságossági hatásokat.

Nem észleltek preneoplasticus elváltozásokat a legfeljebb 24 hétig kezelt állatok kórszövettani vizsgálatakor, vagy a 12 hetes regenerációs időszak után, amely alatt a hatóanyag kimutatható volt a szérumban.

A guszelkumabbal mutagenitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A 28. posztnatális napon a guszelkumab nem volt kimutatható a közönséges makákók anyatejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80 (E433)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő a dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1 ml oldat, brómbutil gumidugóval, rögzített tűvel és tűvédő kupakkal ellátott, automatikus tűvédővel felszerelt, előretöltött üvegfecskendőben.

A Tremfya 1 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 2 db előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (2 db egyszeres kiszerelésű csomag) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Tremfya injekció beadása előtt, az előretöltött fecskendőnek a hűtőszekrényből történő kivétele után, azt a dobozon belül hagyva, 30 percet várni kell, hogy az előretöltött fecskendő szobahőmérsékletűre melegedjen. Az előretöltött fecskendőt nem szabad felrázni!

Az alkalmazás előtt javasolt az előretöltött fecskendő vizuális ellenőrzése. Az oldatnak tisztának, színtelennek vagy enyhén sárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. A Tremfya nem alkalmazható, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz.

Minden egyes csomagolásban megtalálható egy, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztató, ami részletesen leírja az előretöltött fecskendő előkészítését és alkalmazását.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1234/001 1 előretöltött fecskendő
EU/1/17/1234/004 2 előretöltött fecskendő

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.
A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban, előretöltött injekciós tollanként.

Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban, előretöltött injekciós tollanként.

A guszelkumab teljes egészében humán immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonális antitest (mAb), amit kínaihörcsög-petefészek- (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Az oldat tiszta, színtelen vagy világossárga, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat, pH-jának célértéke 5,8 és ozmolaritása megközelítőleg 367,5 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Plakkos psoriasis felnőtteknél

A Tremfya a közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan felnőtteknél, akiknél szisztémás kezelés szükséges.

Arthritis psoriatica

A Tremfya monoterápiában vagy metotrexáttal (MTX) kombinálva az aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott olyan felnőtt betegeknél, akiknél a korábbi, a betegség lefolyását módosító reumaellenes szerekkel (DMARD) végzett kezelésre adott válaszreakció inadekvát volt, vagy akik arra intoleránsak voltak (lásd 5.1 pont).

Colitis ulcerosa

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

Crohn-betegség

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ez a gyógyszer az olyan betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete alatt alkalmazandó, amelyekben alkalmazása javallott.

Adagolás

Plakkos psoriasis

Javasolt dózisa 100 mg subcutan injekció a 0. és a 4. héten, amit egy 8 hetente (q8w) adott fenntartó dózis követ.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik 16 hetes kezelés után nem mutattak válaszreakciót.

Arthritis psoriatica

Javasolt dózisa 100 mg subcutan injekció a 0. és a 4. héten, amit 8 hetente adott fenntartó dózis követ. Azoknál a betegeknél, akiknél a klinikai megítélés szerint nagy az ízületi károsodás kockázata, 4 hetente (q4w) 100 mg-os adagolási rend mérlegelhető (lásd 5.1 pont).

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik 24 hetes kezelés után nem mutattak válaszreakciót.

Colitis ulcerosa

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírását.
- vagy
- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó dózis (lásd 5.1 pont). A 200 mg-os dózissra vonatkozóan lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Crohn-betegség

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírását.
- vagy

- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó adagolási rend (lásd 5.1 pont). A 200 mg-os dózissra vonatkozóan lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, akkor az adagot a lehető leghamarabb be kell adni. Ezt követően az adagolást az eredetileg tervezett időpontban kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében, és nagyon korlátozott mennyiségű az információ a 75 éves vagy annál idősebb betegekkel kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

Vese- vagy májkárosodás

A Tremfya-t ezekben a betegpopulációkban specifikusan nem vizsgálták. Általában ezeknek az állapotoknak várhatóan nincs jelentős hatása a monoklonális antitestek farmakokinetikai tulajdonságaira, ezért a dózis módosítása nem szükséges. A guszelkumab eliminációjára vonatkozó további információkat lásd az 5.2 pontban.

Gyermekek és serdülők

A Tremfya biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, colitis ulcerosában, Crohn-betegségben és arthritissal psoriasisban szenvedő betegek, valamint 6 évesnél fiatalabb, psoriasisban szenvedő betegek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. A Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban készítmény alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt, mivel a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozóan nem áll rendelkezésre elegendő adat. A többi gyógyszerformával kapcsolatban jelenleg rendelkezésre álló adatokat a 4.8, 5.1 és 5.2 pont ismerteti.

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazható. Az injekció beadási helyei közé tartozik a hasfal, a comb, valamint a felkar hátsó felszíne. A Tremfya-t nem szabad olyan területekre beadni, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös, indurált, megvastagodott vagy hámlik. Ha lehetséges, kerülni kell az injekció psoriasisos bőrterületekre történő beadását.

A subcutan injekciós technikát érintő megfelelő oktatás után a beteg beadhatja magának a Tremfya injekciót, ha az orvos döntése szerint ez kivitelezhető. Ugyanakkor az orvosnak gondoskodnia kell a betegek megfelelő orvosi kontrollvizsgálatáról. A beteg figyelmét fel kell hívni arra, hogy az oldat teljes mennyiségét a dobozban található, az „Alkalmazásra vonatkozó utasítok” című leírás szerint adja be.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

Klinikailag fontos, aktív fertőzések (pl. aktív tuberculosis, lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

A guszelkumab növelheti a fertőzés kockázatát. A kezelést semmilyen, klinikailag fontos, aktív fertőzésben szenvedő betegnél nem szabad elkezdni, amíg a fertőzés meg nem szűnik vagy adekvát módon kezelésre nem kerül.

A guszelkumabbal kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha klinikailag fontos krónikus vagy akut fertőzés okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek. Ha a betegnél egy klinikailag jelentős vagy súlyos fertőzés alakul ki, vagy az nem reagál a standard kezelésre, akkor a beteget szorosan monitorozni kell, és a kezelést abba kell hagyni, amíg a fertőzés meg nem szűnik.

A tuberculosis-fertőzés kezelés előtti vizsgálata

A kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a tuberculosis-fertőzés (TBC) meglétét. A guszelkumabot kapó betegeknél a kezelés alatt és után gondosan monitorozni kell az aktív TBC-re utaló jeleket és tüneteket. A kezelés megkezdése előtt a TBC-ellenes kezelés is mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében látens vagy aktív TBC szerepel, és akiknél az adekvát kezelés nem bizonyítható.

Túlérzékenység

A forgalombahozatalt követően beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, beleértve az anaphylaxiát (lásd 4.8 pont). Néhány súlyos túlérzékenységi reakció több nappal a guszelkumab-kezelés után jelent meg, beleértve az urticariával és a dyspnoéval járó eseteket is. Ha súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, akkor a guszelkumab alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

A hepatikus transzaminázok szintjének emelkedése

Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a májenzimszintek emelkedésének megnövekedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg a 4 hetente guszelkumabbal kezelt betegeknél, szemben a 8 hetente guszelkumabbal vagy placebóval kezelt betegekkel (lásd 4.8 pont).

Amikor arthritis psoriaticában a guszelkumab 4 hetenkénti adását rendelik, akkor a kiindulási állapotban és ezután a betegek rutinellátása szerint a májenzimek értékelése javasolt. Ha a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT = alanin-amino-transzferáz/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT = aszpartát-amino-transzferáz/ASAT) aktivitásának emelkedését észlelik, és gyógyszer indukálta májkárosodás feltételezhető, akkor a kezelést átmenetileg meg kell szakítani, amíg ez a diagnózis kizárásra nem kerül.

Immunizáció

A kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell minden, az aktuális immunizációs irányelvek szerint szükséges immunizáció elvégzését. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat nem szabad alkalmazni a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Az élő vagy inaktivált kórokozókat tartalmazó védőoltásokra adott válaszreakcióval kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Élő vírusokat vagy élő baktériumokat tartalmazó védőoltások beadása előtt a kezelést az utolsó adag után legalább 12 hétig ki kell hagyni, és a kezelés legkorábban a vakcináció után 2 héttel folytatható. A gyógyszert felíró orvosoknak el kell olvasniuk az adott vakcina alkalmazási előírásában az immunszuppresszív szerek vakcinációt követő, egyidejű alkalmazására vonatkozó, kiegészítő információt és útmutatást.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás a CYP450-szubsztrátokkal

Egy közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegekkal végzett I. fázisú vizsgálatban a midazolám, S-warfarin, omeprazol, dextrometorfán és koffein szisztémás expozíciójában ($C_{\max}$ és AUC_{inf}) az egyszeri adag guszelkumab adása után bekövetkező változások nem voltak klinikailag jelentősek, ami azt mutatja, hogy a guszelkumab és a különböző CYP-enzimek (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP1A2) szubsztrátjai közötti kölsönhatás nem valószínű. Nem szükséges a dózis módosítása, amikor a guszelkumabot CYP450-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmazzák.

Egyidejű immunszuppresszív kezelés vagy fototerápia

A psoriasisban végzett vizsgálatokban az immunszuppresszánsokkal, köztük a biológiai gyógyszerekkel vagy fototerápiával kombinált guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték. Az arthritis psoriaticában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy a metotrexát egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

A colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az immunmodulátorok (pl. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 12 hétig a kezelést követően.

Terhesség

A guszelkumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a vajúadás vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Tremfya alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a guszelkumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe a születés utáni első néhány napban és hamarosan alacsony koncentrációra csökken; következésképpen az anyatejjel táplált újszülöttre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a Tremfya-kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve. A guszelkumab állati anyatejbe (közönséges makákó) történő excretiójára vonatkozó információkat lásd az 5.3 pontban.

Termékenység

A guszelkumab humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tremfya nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a légúti fertőzés volt (a colitis ulcerosás betegeknél végzett vizsgálatokban a betegek megközelítőleg 8%-ánál, a Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban a betegek 11%-ánál és a psoriasisban és az arthritis psoriaticában érintetteknel végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 15%-ánál).

A Tremfya-val kezelt betegeknél az átfogó biztonságossági profil hasonló volt a psoriasisban, az arthritis psoriaticában, a colitis ulcerosában és a Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat mutatja a psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatokból, valamint a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó mellékhatásokat. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriái és gyakoriság szerint kerülnek megadásra, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

1. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések
	Nem gyakori	Herpes simplex fertőzés
	Nem gyakori	Tinea fertőzések
	Nem gyakori	Gastroenteritis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Túlérzékenység
	Ritka	Anaphylaxia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés
	Nem gyakori	Urticaria

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett transzamináz-aktivitás
	Nem gyakori	Csökkent neutrophilszám

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett transzamináz-aktivitás

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt a transzaminázok (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást, a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket, hypertransaminasaemiát is) emelkedett aktivitásáról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (8,6% a 4 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban és 8,3% a 8 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban), mint a placebo csoportban (4,6%). Egy éven keresztül az emelkedett transzamináz-aktivitásról (lásd fent), mint mellékhatásról a betegek 12,9%-ánál számoltak be a 4 hetenkénti csoportban, és a betegek 11,7%-ánál a 8 hetenkénti csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok alapján a legtöbb transzaminázszint-emelkedés (GPT és GOT) a normálérték felső határának (ULN) ≤ 3 -szorosa volt. A normálérték felső határának > 3 -szorosa és ≤ 5 -szöröse közé, valamint a normálérték felső határának > 5 -szöröse fölé történő emelkedés gyakorisága alacsony volt, ami gyakrabban alakult ki a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, mint a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (2. táblázat). Súlyosság és terápiás csoport szerint hasonló gyakorisági mintázatot figyeltek meg a 2 éves III. fázisú arthritis psoriatica klinikai vizsgálat végéig.

2. táblázat: A transzamináz-aktivitás emelkedéssel bíró betegek gyakorisága a vizsgálat megkezdése után, két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban

	24 héten keresztül ^a			1 éven keresztül ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c
GPT					
$> 1 \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
$> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
GOT					
$> 1 \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
$> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$	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 placebokontrollos időszak

^b a vizsgálat megkezdésekor placebóra randomizált, majd keresztezett elrendezésben guszelkumabot kapó betegeket nem tartalmaz

^c azoknak a betegeknek a száma, akiknél a vizsgálat megkezdése után legalább egy specifikus laboratóriumi vizsgálat történt az adott időszakon belül

A psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban 1 év alatt a transzaminázszint (GPT és GOT) emelkedésének gyakorisága a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis esetén hasonló volt ahhoz, amit a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis mellett az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. Öt éven keresztül a transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága nem növekedett a guszelkumab-kezelés éveinek számával. A legtöbb transzaminázszint-emelkedés a normálérték felső határának ≤ 3 -szorosa volt.

A legtöbb esetben a transzaminázok emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos indukciós periódusban (0–12. hét) emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (a betegek 1,7%-ánál), mint a placebocsoportban (a betegek 0,6%-ánál). A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 3,4%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 4,1%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 2,4%-ával.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok laboratóriumi vizsgálatait alapján a GPT- vagy a GOT-aktivitások emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt, mint amit az arthritis psoriaticában végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos periódusban (12. hét) a GPT- (a betegek < 1%-ánál) és a GOT- (a betegek < 1%-ánál) aktivitására vonatkozó normálérték felső határa 3-szorosának megfelelő vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN $\geq 3\times$) számoltak be a guszelkumabbal kezelt betegeknél. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban a GPT- és/vagy a GOT-aktivitására vonatkozó normálérték felső határának 3-szorosával megegyező vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN $\geq 3\times$) a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,7%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,6%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 1,9%-ával. A legtöbb esetben a transzaminázok aktivitásának emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Csökkent neutrophilszám

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (0,9%), mint a placebocsoportban (0%). Egy éven keresztül a csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról a guszelkumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál számoltak be. A legtöbb esetben a vér csökkent neutrophilszáma enyhe és átmeneti jellegű volt, nem járt fertőzéssel, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Gastroenteritis

Két III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt, a gastroenteritis gyakrabban fordult elő a guszelkumabbal kezelt csoportban (1,1%), mint a placebocsoportban (0,7%). A 264 hét alatt az összes guszelkumabbal kezelt beteg 5,8%-a jelentett gastroenteritist. A gastroenteritis mellékhatások nem voltak súlyosak, és 264 hét alatt nem vezettek a guszelkumab abbahagyásához. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt gastroenteritis arányok hasonlóak voltak a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észleltekhöz.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A két, 48 hetes III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban a guszelkumab-injekciók 0,7%-a és a placeboinjekciók 0,3%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. 264 hét alatt a guszelkumab-injekcióknak 0,4%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók fokozatukat tekintve általában enyhe – közepes erősségűek voltak; egyik sem számított súlyos mellékhatásnak, és egy vezetett a guszelkumab abbahagyásához.

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban 24 héten keresztül az injekció beadási helyén fellépő 1 vagy több reakcióról beszámoló betegek száma alacsony volt, és kissé magasabb volt a guszelkumab-csoportokban, mint a placebocsoportban: 5 (1,3%) beteg a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, 4 (1,1%) beteg a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 1 (0,3%) beteg a placebocsoportban. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokból egy beteg hagyta abba a

guszelkumabot az injekció beadási helyén fellépő reakció miatt a placebokontrollos időszak alatt. Egy éven keresztül az 1 vagy több, az injekció beadási helyén fellépő reakciókról beszámoló betegek aránya 1,6% volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 2,4% volt a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban. Összességében az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt, az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal járó injekciók aránya hasonló volt a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észlelthez.

A colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú, 44 héten át tartó klinikai vizsgálatában azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 1 vagy több, guszelkumabra adott, injekció helyén észlelt reakcióról számoltak be, 7,9% volt (az injekciók 2,5%-a) a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban (a 200 mg guszelkumabot két, 100 mg-os injekcióban adták a colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú klinikai vizsgálatában), és nem volt injekció helyén észlelt reakció a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban. A legtöbb, injekció helyén észlelt reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

A Crohn-betegségben végzett II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 4,1% volt (az injekciók 0,8%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapók terápiás csoportjában, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 1,4% volt (az injekciók 0,6%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapó betegeknél, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. Általánosságban az injekció beadási helyén fellépő reakciók enyhék voltak, és egy sem volt súlyos.

Egy Crohn-betegségben végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 7% volt (az injekciók 1,3%-a) abban a terápiás csoportban, amelyben a betegek 400 mg subcutan indukciót kaptak, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 4,3% volt (az injekciók 0,7%-a) abban a csoportban, amelyben a betegek 400 mg guszelkumabot kaptak subcutan indukcióban, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. A legtöbb, az injekció beadási helyén fellépő reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

Immunogenitás

A guszelkumab immunogenitását egy szenzitív és gyógyszerertoleráns immunoassay-vel értékelték.

Az összesített II. fázisú és III. fázisú, psoriasisos és arthritis psoriaticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok analízisében a guszelkumabbal kezelt betegek 5%-ánál ($n = 145$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 52 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 8%-nak ($n = 12$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 0,4%-át teszi ki. Az összesített III. fázisú vizsgálatok analízisében guszelkumabbal kezelt, psoriasisos betegek körülbelül 15%-ánál alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 264 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 5%-nak voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt beteg 0,76%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek kialakulása nem járt alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A colitis ulcerosában szenvedő, intravénás indukcióval, majd subcutan fenntartó adagolási rend szerint kezelt betegeknél végzett II. és III. fázisú vizsgálatok összesített analíziseiben a guszelkumabbal legfeljebb 56 hétig kezelt betegek megközelítőleg 12%-ánál ($n = 58$) gyógyszerellenes antitestek alakultak ki. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 16%-uknak ($n = 9$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 2%-át teszi ki. Egy, colitis ulcerosában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, a 24. kezelési héttel bezárólag, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál ($n = 24$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, 13%-uknál ($n = 3$) léptek fel neutralizálónak minősülő antitestek, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 1%-ának felel meg. A

gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok analíziseiben, ahol a betegeket intravénás indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 5%-ánál (n = 30) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 7%-nak (n = 2) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 0,3%-át teszi ki. Egy Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál (n = 24) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Ezek közül a betegek közül 13%-nak (n = 3) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 1%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

Gyermekek és serdülők

Plakkos psoriasis

A guszelkumab biztonságosságát egy placebo- és aktív kontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél. Ebben a klinikai vizsgálatban 52 hétig terjedően értékelték a biztonságosságot 120, 6. és betöltött 18. életév közötti beteg esetében. A 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal vagy 100 mg-os előretöltött fecskendővel subcutan beadott guszelkumab biztonságossági profilja a 6. és betöltött 18. életév közötti betegeknél konzisztens volt a felnőtt plakkos psoriasisos betegeknél jelentett biztonságossági profillal (lásd 4.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A guszelkumabot intravénásan legfeljebb 1200 mg-os dózisban, valamint subcutan legfeljebb 400 mg-os dózisban, egyszeri adagolás mellett alkalmazták egy vizit alkalmával a klinikai vizsgálatok során, úgy hogy dóziskorlátozó toxicitás nem lépett fel. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jel vagy tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC16.

Hatásmechanizmus

A guszelkumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest (mAb), ami az antigénkötő helyen nagy specifitással és affinitással, szelektív módon kötődik az interleukin 23 (IL-23) proteinhez. Az IL-23 egy citokin, ami szerepet játszik a gyulladásos reakciókban és az immunválaszban. A guszelkumab blokkolja az IL-23 receptorához való kötődését, ezáltal gátolja a sejten belüli IL-23-dependens jelátviteli folyamatokat és a proinflammatorikus citokinek felszabadulását.

Az IL-23 szintje a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrében emelkedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az IL-23-szint a vastagbél szöveteiben emelkedett. *In vitro* modellekben kimutatták, hogy a guszelkumab azáltal gátolja az IL-23 biológiai aktivitását, hogy blokkolja a sejtfelszíni IL-23-receptorral való kölcsönhatását, megszakítja az IL-23 által mediált szignalizációt, aktivációt és citokinkaskadót. A guszelkumab plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben a klinikai hatását az IL-23 citokin útvonal blokkolásán keresztül fejt ki.

Kimutatták, hogy psoriasisban, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben az IL-23 legfőbb forrásai a gyulladt szövetekben lévő, Fc-gamma receptor-1-et (CD64) expresszáló myeloid sejtek. Igazolták, hogy a guszelkumab *in vitro* blokkolja az IL-23-at, és kötődik a CD64-hez. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a guszelkumab a gyulladás celluláris forrásánál képes neutralizálni az IL-23-at.

Farmakodinámiai hatások

Egy I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés az IL-23/Th17 útvonal gének és a psoriasis-asszociált génexpressziós profilok csökkent expresszióját eredményezte, amint azt a kiindulási eredményekhez képest a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrlézióinak biopsziáiból nyert mRNS analízisei mutatták a 12. héten. Ugyanebben az I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés a psoriasis hisztológiai eredményeinek javulását is eredményezte a 12. héten, beleértve az epidermis vastagságának és a T-sejt sűrűségnek a csökkenését is. Emellett a II. fázisú és III. fázisú, plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban a szérumszintje az IL-17A, IL-17F és IL-22 szintjének placebohoz viszonyított csökkenését észlelték a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Ezek az eredmények konzisztensek a guszelkumab-kezelés mellett plakkos psoriasis esetén megfigyelt kedvező klinikai hatással.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél a III. fázisú vizsgálatokban a vizsgálat megkezdésekor az akut fázis fehérje C-reaktív protein szérumszintje, a szérumszintje az amyloid A és IL-6, valamint a Th17 effektor citokin IL-17A, IL-17F és IL-22 szérumszintje emelkedett volt. A guszelkumab a kezelés elkezdését követő 4 héten belül csökkentette ezeknek a fehérjéknek a szintjét. A guszelkumab a 24. hétre a kiindulási értékhez, valamint a placebohoz képest is tovább csökkentette ezeknek a proteineknek a szintjét.

A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a guszelkumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a C-reaktív protein (CRP) és a faecalis kalprotektin csökkenéséhez vezetett az indukció 12. hetére, ami aztán a fenntartó kezelés egy éve alatt is fennmaradt. Az IL-17A, az IL-22 és az IFN γ protein szérumszintjei már a 4. héten csökkentek, és a csökkenés folytatódott a 12 hetes indukció ideje alatt is. A guszelkumab a vastagbélnyálkahártya-biopsziák IL-17A-, IL-22- és IFN γ -RNS-szintjét szintén csökkentette a 12. hétre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Plakkos psoriasis

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát három randomizált, kettős vak, aktív kontrollos, III. fázisú vizsgálatban értékelték olyan, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegeknél, akik fototerápiára vagy szisztémás kezelésre vártak.

VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálat

Két vizsgálat (VOYAGE 1 és VOYAGE 2) értékelte a guszelkumab placebohoz és adalimumabhoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát 1829 felnőtt betegnél. A guszelkumabra randomizált betegek (N = 825) 100 mg-ot kaptak a 0. és a 4. héten, és azt követően 8 hetenként 48 héten keresztül (VOYAGE 1) és 20 héten keresztül (VOYAGE 2). Az adalimumabra randomizált betegek (N = 582) 80 mg-ot kaptak a 0. és 40 mg-ot az 1. héten, és azt követően 2 hetenként 40 mg-ot 48. héten keresztül (VOYAGE 1) és 23 héten keresztül (VOYAGE 2). Mindkét vizsgálatban a placebo-ra randomizált betegek (N = 422) 100 mg-ot kaptak a 16. és a 20. héten, és 8 hetenként azt követően. A VOYAGE 1 vizsgálatban minden beteg, beleértve azokat is, akiket a 0. héten adalimumabra randomizáltak, az

52. héten nyílt elrendezésben 8 hetente adott guszelkumabot kezdett kapni. A VOYAGE 2 vizsgálatban azok, a 0. héten guszelkumabra randomizált betegek, akik Psoriasis Area and Severity Index (PASI – psoriasisos terület és súlyossági index) 90 reszponderek voltak a 28. héten, ismét randomizálásra kerültek, és vagy folytatták a 8 hetenkénti guszelkumab-kezelést, vagy placebót kaptak (megvonásos kezelés). Azoknál a betegeknél, akiknél leállították, újakezdték a guszelkumab alkalmazását (az ismételt kezelés időpontjában, 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente adagolva), amikor a 28. heti PASI-javulás legalább 50%-os csökkenését tapasztalták náluk. Azok a 0. héten adalimumabra randomizált betegek, akik PASI 90 non-reszponderek voltak, a 28. és a 32. héten, majd azt követően 8 hetente guszelkumabot kaptak. A VOYAGE 2 vizsgálatban minden beteg a 76. héten nyílt elrendezésben 8 hetente adott guszelkumabot kezdett kapni.

A betegség kiindulási jellemzői konzisztensek voltak a VOYAGE 1 és 2 vizsgálat vizsgálati populációjában, sorrendben az érintett testfelszín (*body surface area* – BSA) mediánértéke 22% és 24% volt, a kiindulási PASI-pontszám mediánja mindkét vizsgálatban 19 volt, a kiindulási bőrgyógyászati életminőségi index (*dermatology quality of life index* – DLQI) medián pontszáma 14 és 14,5 volt, a kiindulási, vizsgálatot végző általi globális értékelés pontszáma (*Investigator Global Assessment* – IGA) a betegek 25%-ánál és 23%-ánál volt súlyos, és a betegek 19%-ánál és 18%-ánál szerepelt az anamnézisben arthritis psoriatica.

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálat összes betege közül sorrendben 32% és 29% nem kapott korábban se konvencionális szisztémás kezelést, se biológiai terápiát, 54% és 57% kapott korábban fototerápiát, és 62% és 64% kapott korábban konvencionális szisztémás kezelést. Mindkét vizsgálatban a betegek 21%-a kapott korábban biológiai terápiát, közülük 11% kapott legalább egy tumornecrosis faktor alfa (TNF α)-ellenes szert, és körülbelül 10%-uk kapott egy IL-12-/IL-23-ellenes szert.

A guszelkumab hatásosságát a teljes bőrbetegségre, a regionális betegségre (hajás fejbőr, kéz és láb és köröm), valamint az életminőségre és a betegek által jelentett eredményekre vonatkozóan értékelték. A VOYAGE 1 és 2 vizsgálat elsődleges összetett végpontja a 16. héten a placebohoz képest „tisztá” vagy „minimális” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0/1) és PASI 90 választ elérő betegek aránya volt (lásd 3. táblázat).

Teljes bőrbetegség

A guszelkumab-kezelés a betegségaktivitás mértékének placebohoz és adalimumabhoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 16. héten, és az adalimumabhoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 24. és 48. héten. Az elsődleges és a jelentősebb másodlagos vizsgálati végpontokra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi, 3. táblázat mutatja.

3. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban észlelt klinikai válaszreakció összefoglalása

	A betegek száma (%)					
	placebo (N = 174)	VOYAGE 1 guszelkumab (N = 329)	adalimumab (N = 334)	placebo (N = 248)	VOYAGE 2 guszelkumab (N = 496)	adalimumab (N = 248)
16. hét						
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. hét						
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. hét						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-

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

^a p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlítása esetén.

^b p < 0,001 a guszelkumab és az adalimumab összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

^c p < 0,001 a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, az elsődleges összetett végpontok esetén.

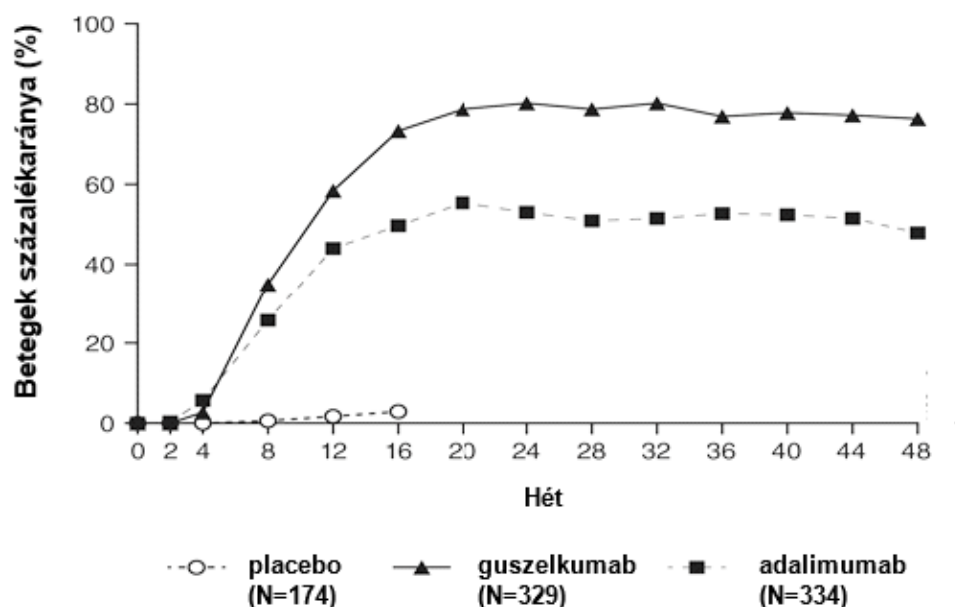
^d a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^e p < 0,001 a guszelkumab és az adalimumab összehasonlítása esetén.

A válaszreakció időbeni alakulása

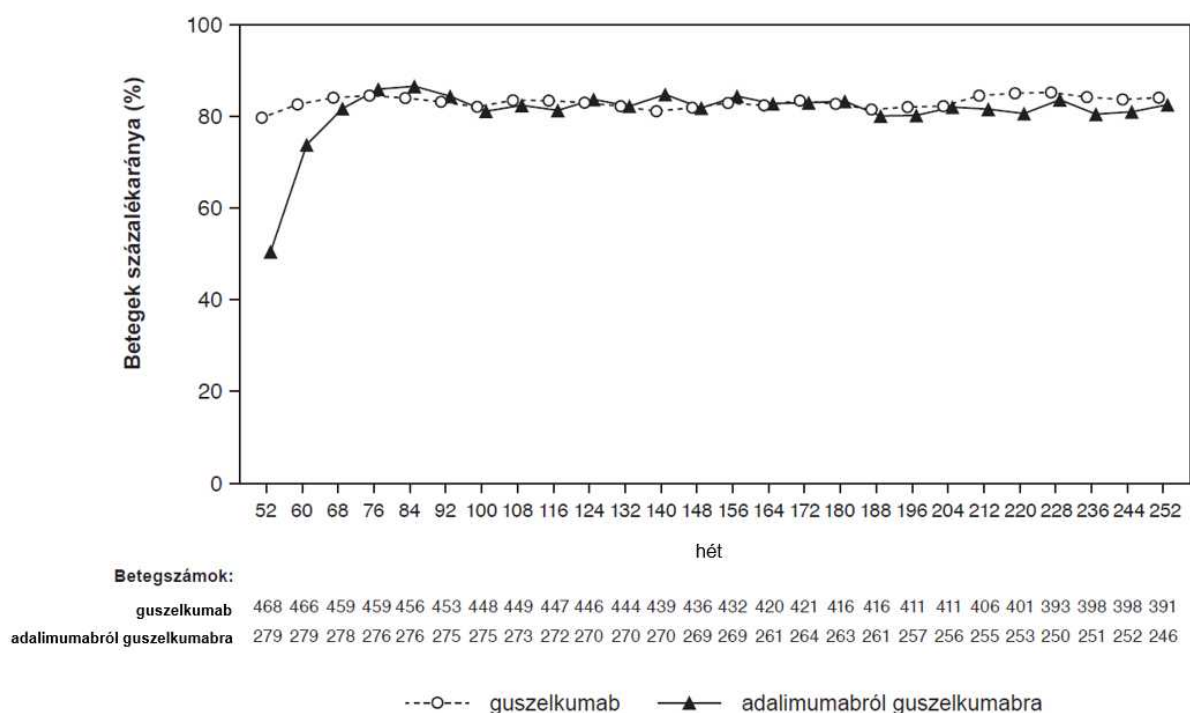
A guszelkumab gyors hatáskezdetet mutatott, és a placebohoz viszonyítva a PASI szignifikánsan nagyobb százalékos javulását eredményezte már a 2. héten (p < 0,001). A PASI 90 választ elérő betegek százalékaránya a 8. héttől számszerűen magasabb volt a guszelkumab, mint az adalimumab esetén, és a különbség a maximumát megközelítőleg a 20. héten érte el (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és 48. héten keresztül fennmaradt (VOYAGE 1 vizsgálat) (lásd 1. ábra).

1. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya 48 hét során, kontrollvizsgálatonként (a 0. héten randomizált betegek), a VOYAGE 1 vizsgálatban



A VOYAGE 1 vizsgálatban azoknál a betegeknél, akik folyamatos guszelkumab-kezelést kaptak, a PASI 90 válaszarány fennmaradt az 52. héttől a 252. hétig. Azoknál a betegeknél, akiket adalimumabra randomizáltak a 0. héten, és az 52. héten átváltottak guszelkumabra, a PASI 90 válaszaránya emelkedett az 52. héttől a 76. hétig, és aztán fennmaradt a 252. hétig (lásd 2. ábra).

2. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya a VOYAGE 1 vizsgálat nyílt fázisában



A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát az életkorra, a nemre, a rasszra, a testtömegre, a plakkok lokalizációjára, a PASI kiindulási súlyosságára, az egyidejűleg fennálló arthritis psoriaticára és a korábbi, biológiai terápiával végzett kezelésre való tekintet nélkül igazolták. A guszelkumab hatásos volt a korábban konvencionális szisztémás kezelést nem kapott, a korábban biológiai terápiát nem kapott és a korábban biológiai terápiát kapott betegeknél.

A VOYAGE 2 vizsgálatban a fenntartó guszelkumab-kezelést kapó betegek 88,6%-a volt PASI 90 reszponder a 48. héten, szemben azoknak a betegeknél a 36,8%-ával, akiknél a 28. héten abbahagyták a kezelést ($p < 0,001$). A PASI 90 válasz megszűnését már 4 héttel a guszelkumab-kezelés abbahagyása után észlelték, a PASI 90 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 15 hét volt. Azok közül a betegek közül, akiknél leállították a kezelést, majd később újrakezdték a guszelkumab alkalmazását, 80%-nál visszatért a PASI 90 válasz, amikor azt a kezelés újrakezdése után 20 héttel értékelték.

A VOYAGE 2 vizsgálatban aközül a 112, adalimumabra randomizált beteg közül, aki nem ért el PASI 90 választ a 28. héten, 66% ért el PASI 90 választ 20 hetes és 76% a 44 hetes guszelkumab-kezelés után. Továbbá, a VOYAGE 2 vizsgálatban a 95, guszelkumabra randomizált beteg közül, aki a 28. héten nem ért el PASI 90 választ, 36% és 41% arányban érték el PASI 90 választ a további 20, illetve 44 hetes guszelkumab-kezelés mellett. Nem észleltek új biztonságossági problémát azoknál a betegeknél, akiket adalimumabról guszelkumabra állítottak át.

Regionális betegség

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegeknél a placebohoz viszonyítva szignifikánsan javult a 16. héten a hajás fejbőr, kéz és láb valamint a köröm psoriasis (sorrendben a Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA – vizsgálatot végző általi, scalp-specifikus globális értékelés], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA – a kezek és/vagy lábak orvos általi globális értékelése], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA – a körömök orvos általi globális értékelése] és a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI – körömpsoriasis súlyossági index] segítségével értékelve) ($p < 0,001$, 4. táblázat). A guszelkumab adalimumabhoz viszonyított szuperioritását igazolták a hajás fejbőr és a kéz és láb pikkelysömöre esetén a 24. héten (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és a 48. héten (VOYAGE 1 vizsgálat) ($p \leq 0,001$), kivéve a kéz és láb pikkelysömöre esetén a 24. héten (VOYAGE 2 vizsgálat) és a 48. héten (VOYAGE 1 vizsgálat) ($p < 0,05$).

4. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban észlelt, a regionális betegség válaszreakcióinak összefoglalása

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guszelkumab	adalimumab	placebo	guszelkumab	adalimumab
ss-IGA (N)^a	145	277	286	202	408	194
ss-IGA 0/1 ^b , n (%)						
16. hét	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. hét	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. hét	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
Százalékos javulás, átlag (SD)						
16. hét	-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 Csak olyan betegek, akiknél a kiindulási ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-pontszám ≥ 2 , vagy a kiindulási NAPSI-pontszám > 0 .

^b Csak olyan betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésétől az ss-IGA- és/vagy a hf-PGA ≥ 2 fokozatú javulását érték el.

^c $p < 0,001$ a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

^d a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^e $p < 0,001$ a guszelkumab és az adalimumab összehasonlítása esetén.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség / A betegek által jelentett eredmények

A VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban a bőrgyógyászati életminőségi index (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*) segítségével mért, az egészségi állapottal összefüggő életminőség és a betegek által jelentett, psoriasis okozta jelek (viszketés, fájdalom, égő érzés, szűrő fájdalom és bőrfeszesség) és tünetek (bőrszárazság, berepedezés, pikkelyes hámlás, a felhám lemezes leválása, bőrpír és vérzés), amelyeket a psoriasis okozta jelek és tünetek naplóval (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary – PSSD*) mértek, szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg a guszelkumabot kapó betegeknél a 16. héten, mint a placebót kapó betegeknél (5. táblázat). A betegek által jelentett eredmények javulására utaló jelek 24 héten (VOYAGE 1 és 2 vizsgálat) és 48 héten (VOYAGE 1 vizsgálat) át fennmaradtak. A VOYAGE 1 vizsgálatban a folyamatos guszelkumab-kezelést kapó betegeknél ez a javulás fennmaradt a nyit vizsgálati fázisban a 252. hétig (6. táblázat).

5. táblázat: A VOYAGE 1 és VOYAGE 2 vizsgálatokban a 16. héten a betegek által jelentett eredmények összefoglalása

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	placebo	guszelkumab	adalimumab	placebo	guszelkumab	adalimumab
DLQI, a betegek kiindulási pontszáma	170	322	328	248	495	247
A kiindulási értékhez viszonyított változás, átlag (szórás)						
16. hét	-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 tünetpontszám, betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	129	248	273	198	410	200
Tünetpontszám = 0, n (%)						
16. hét	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD jelpontszám, betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	129	248	274	198	411	201
Jelpontszám = 0, n (%)						
16. hét	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ a guszelkumab és a placebo összehasonlítása esetén.

^b a guszelkumab és az adalimumab között összehasonlítást nem végeztek.

^c $p < 0,001$ a guszelkumab és a placebo összehasonlításakor, a főbb másodlagos végpontok esetén.

6. táblázat: A VOYAGE 1 vizsgálat nyílt fázisában a betegek által jelentett eredmények összefoglalása

	guszelkumab			adalimumab-guszelkumab		
	76. hét	156. hét	252. hét	76. hét	156. hét	252. hét
DLQI pontszám > 1 a kiindulásnál, n	445	420	374	264	255	235
Betegek, akiknél a DLQI 0/1	337 (75,7%)	308 (73,3%)	272 (72,7%)	198 (75,0%)	190 (74,5%)	174 (74,0%)
PSSD tünetpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	347	327	297	227	218	200
Tünetpontszám = 0, n (%)	136 (39,2%)	130 (39,8%)	126 (42,4%)	99 (43,6%)	96 (44,0%)	96 (48,0%)
PSSD jelpontszám , betegek, akiknek a kiindulási pontszáma > 0	347	327	297	228	219	201
Jelpontszám = 0, n (%)	102 (29,4%)	94 (28,7%)	98 (33,0%)	71 (31,1%)	69 (31,5%)	76 (37,8%)

A VOYAGE 2 vizsgálatban a placebót kapókhoz viszonyítva a guszelkumabbal kezelt betegeknél a kiindulási értékhez képest szignifikánsan nagyobb mértékben javult az egészségi állapottal összefüggő életminőség, a szorongás és a depresszió, valamint a munkaképesség korlátozottságát mutató mérőszám a 16. héten, amit sorrendben az egészségi állapot felmérésére szolgáló, 36 elemből álló rövidített kérdőívvel (36-item Short Form – SF-36), a kórházi szorongás és depresszió skálával (*Hospital Anxiety and Depression Scale* – HADS), valamint a munkaképesség korlátozottságát mutató kérdőívvel (*Work Limitations Questionnaire* – WLQ) mérték. Az SF-36, HADS és WLQ javulása 48 héten keresztül és a vizsgálat nyílt fázisában 252 héten keresztül egyaránt fennmaradt a 28. héten fenntartó kezelésre randomizált betegeknél.

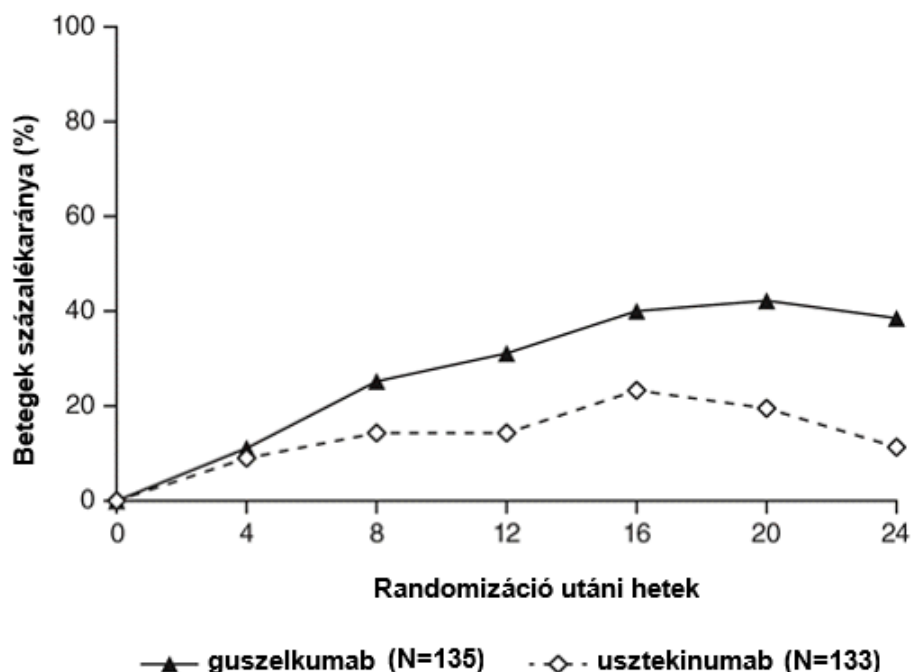
NAVIGATE

A NAVIGATE vizsgálat a guszelkumab hatásosságát értékelte az olyan betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak az usztekinumabra a 16. héten (vagyis azoknál, akik nem értek el „tisztá” vagy „minimális” válaszreakciót, ami a definíció szerint a ≥ 2 IGA-pontszám). Minden beteg ($N = 871$) nyílt elrendezésben usztekinumabot kapott ($45 \text{ mg} \leq 100 \text{ kg}$ és $90 \text{ mg} > 100 \text{ kg}$) a 0. és a 4. héten. A 16. héten 268, IGA ≥ 2 pontszámú beteget randomizálta vagy folyamatos, 12 hetenkénti usztekinumab-kezelésre ($N = 133$), vagy a 16. és 20. héten adott guszelkumab-kezelés elkezdésére ($N = 135$), amit 8 hetenkénti adása követett. A randomizált betegek kiindulási jellemzői hasonlóak voltak a VOYAGE 1 és 2 vizsgálatban megfigyeltekhez.

A randomizáció után az elsődleges végpont azoknak a randomizációt követő, a 12. és 24. hetek közötti kontrollvizsgálatoknak a száma volt, ahol a betegek 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást értek el. A betegeket négyhetente vizsgálták, összesen négy kontrollvizsgálat alkalmával. A randomizáció időpontjában az usztekinumabra nem megfelelően reagáló betegek között a hatásosság szignifikánsan nagyobb mértékű javulását figyelték meg a guszelkumab-kezelésre átállított betegeknél, mint az usztekinumab-kezelést folytatóknál. A randomizációt követő 12. és 24. hét között a guszelkumabbal kezelt betegek kétszer olyan gyakran értek el 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást, mint az usztekinumabot kapó betegek (sorrendben átlag 1,5, illetve 0,7 kontrollvizsgálat, $p < 0,001$). Ezenkívül 12 héttel a randomizáció után a guszelkumabbal kezelt betegek nagyobb aránya ért el 0/1-es IGA-pontszámot és ≥ 2 fokozatú javulást (sorrendben 31,1%, illetve 14,3%, $p = 0,001$) és PASI 90 választ (sorrendben 48%, illetve 23%, $p < 0,001$), mint usztekinumabbal kezelt beteg. A guszelkumabbal és usztekinumabbal kezelt betegek között a válaszadási arányokban megmutatkozó különbségek már 4 héttel a randomizáció után észlelhetők voltak (sorrendben 11,1% és 9,0%), és a maximumot 24 héttel a randomizáció után érték el (lásd

3. ábra). Nem észleltek új biztonságossági problémát azoknál a betegeknél, akiket usztekinumabról guszelkumabra állítottak át.

3. ábra: „Tiszta” (0) vagy „minimális” (1) IGA-pontszámot és legalább 2 fokozatú IGA-pontszám javulást a 0. hétről a 24. hétig elérő betegek százalékos aránya a randomizáció után, kontrollvizsgálatok szerint, a NAVIGATE vizsgálatban



ECLIPSE

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát egy kettős vak vizsgálatban szekukinumabhoz viszonyítva is vizsgálták. A betegeket guszelkumabra (N = 534; 100 mg a 0., 4. héten, és azt követően 8 hetente) vagy szekukinumabra randomizálták (N = 514; 300 mg a 0., 1., 2., 3. és 4. héten, és azt követően 4 hetente). Az utolsó adat mindkét terápiás csoportban a 48. héten volt.

A kiindulási betegség jellemzői megegyeztek egy közepesen súlyos és súlyos plakkos psoriasisban szenvedő populációéval, a medián BSA 20%, a medián PASI-érték 18, és az IGA-érték súlyos volt a betegek 24%-ánál.

Az elsődleges végpontként a 48. héten értékelt PASI 90 válasz jobb volt guszelkumab, mint a szekukinumab kezelés mellett (84,5% versus 70,0%, $p < 0,001$). Az összehasonlító PASI válaszadási arányokat a 7. táblázat mutatja be.

7. táblázat: PASI válaszadási arányok az ECLIPSE vizsgálatban

	A betegek száma (%)	
	guszelkumab (N = 534)	szekukinumab (N = 514)
Elsődleges végpont		
PASI 90 válasz a 48. héten	451 (84,5%) ^a	360 (70,0%)
Major másodlagos végpontok		
PASI 75 válasz mind a 12. héten, mind a 48. héten	452 (84,6%) ^b	412 (80,2%)
PASI 75 válasz a 12. héten	477 (89,3%) ^c	471 (91,6%)
PASI 90 válasz a 12. héten	369 (69,1%) ^c	391 (76,1%)
PASI 100 válasz a 48. héten	311 (58,2%) ^c	249 (48,4%)

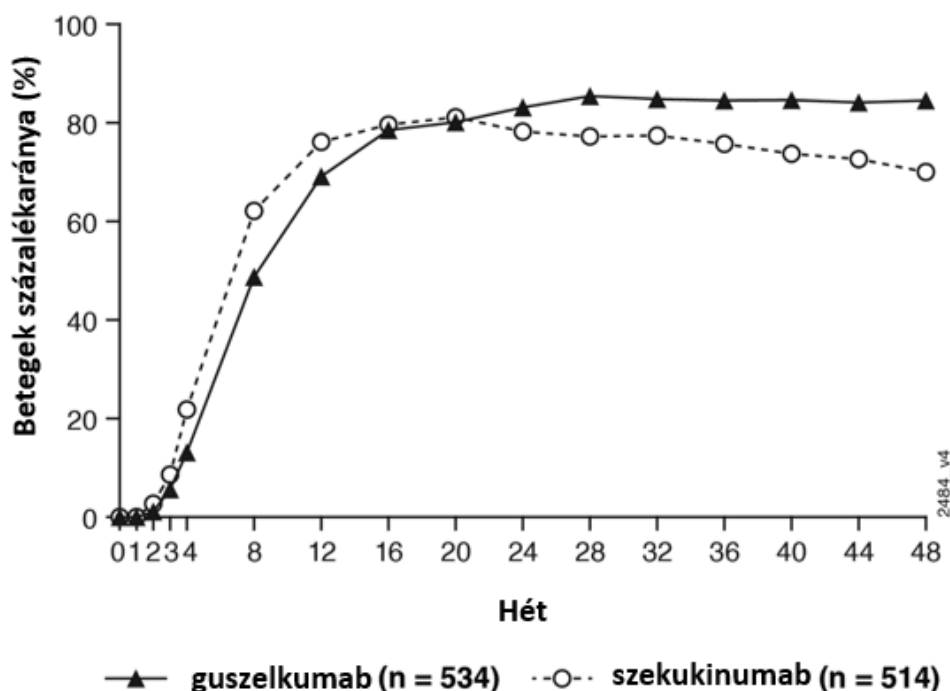
^a $p < 0,001$ a szuperioritás esetén

^b $p < 0,001$ a non-inferioritás esetén, $p = 0,062$ a szuperioritás esetén

^c formális statisztikai vizsgálatot nem végeztek

A 48 hét alatt észlelt guszelkumab és szekukinumab PASI 90 válaszadási arányokat a 4. ábra mutatja be.

4. ábra: A PASI 90 választ elért betegek százalékos aránya 48 hét során, kontrollvizsgálatok szerint (a 0. héten randomizált betegek), az ECLIPSE vizsgálatban



Arthritis psoriatica (PsA)

A guszelkumabról kimutatták, hogy aktív arthritis psoriaticában szenvedő felnőtt betegeknél javítja a jeleket és tüneteket, a fizikális funkciót és az egészségi állapottal összefüggő életminőséget, és csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressziójának az arányát.

DISCOVER 1 és DISCOVER 2

Két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálat (DISCOVER 1 és DISCOVER 2) értékelte a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásosságát és biztonságosságát, a szokásos szintetikus (cs)DMARD-, az apremilaszt vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelés ellenére is aktív arthritis psoriaticában szenvedő, felnőtt betegeknél (≥ 3 duzzadt és ≥ 3 érzékeny ízület, és a C-reaktív fehérje (CRP) szintje $\geq 0,3$ mg/dl a DISCOVER 1, és ≥ 5 duzzadt és ≥ 5 érzékeny ízület, és a CRP-szint $\geq 0,6$ mg/dl a DISCOVER 2 vizsgálatban). Az ezekben a vizsgálatokban résztvevő betegeknél az arthritis psoriatica klasszifikációs kritériumai (*Classification criteria for Psoriatic Arthritis – CASPAR*) alapján a PsA diagnózisát 4 éve állították fel (medián időtartam). Az arthritis psoriatica különböző altípusaiba tartozó beteget vontak be mindkét vizsgálatba, beleértve a rheumatoid csomók nélküli, arthritis polyarticularisban (40%), perifériás arthritisszel kísért spondylitisben (30%), aszimmetrikus perifériás arthritissben (23%), disztális interphalangealis érintettséggel járó (7%), valamint arthritis mutilansban (1%) szenvedő betegeket is. A vizsgálat megkezdésekor a betegek több mint 65%-ának volt enthesitise, és több mint 42%-ának dactylitise, és a betegek több mint 75%-ánál volt a testfelszín (BSA) $\geq 3\%$ -án psoriaticus bőrérzettség. A DISCOVER 1 vizsgálat 381 és a DISCOVER 2 vizsgálat 739 olyan beteget értékelt, akik 100 mg guszelkumab-kezelést kaptak a 0. és a 4. héten, amit 8 hetenkénti vagy 4 hetenkénti 100 mg guszelkumab vagy placebo adása követett. A 24. héten az addig placebót kapó betegek mindkét vizsgálatban 4 hetente 100 mg guszelkumabot kaptak keresztezett elrendezésben. Mindkét vizsgálatban megközelítőleg a betegek 58%-a folytatta a stabil dózisú metotrexát-kezelést (≤ 25 mg/hét).

Mindkét vizsgálatban a betegek több mint 90%-a alkalmazott korábban szokásos szintetikus DMARD-ot. A DISCOVER 1 vizsgálatban a betegek 31%-a kapott korábban anti-TNF α -kezelést. A DISCOVER 2 vizsgálatban egyetlen beteg sem kapott biológiai terápiát.

Jelek és tünetek

A guszelkumab-kezelés a betegségaktivitás mértékének placebohoz viszonyított, szignifikáns javulását eredményezte a 24. héten. Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azoknak a betegeknek a százalékaránya volt, akik a 24. héten elérték az *American College of Rheumatology* (ACR) 20-válaszreakciót. A legfontosabb hatásossági eredményeket a 8. táblázat mutatja.

8. táblázat: Klinikai válaszreakció a DISCOVER 1 és DISCOVER 2 vizsgálatban

	placebo (N = 126)	DISCOVER 1		placebo (N = 246)	DISCOVER 2	
		100 mg guszelkumab 8 hetente (N = 127)	100 mg guszelkumab 4 hetente (N = 128)		100 mg guszelkumab 8 hetente (N = 248)	100 mg guszelkumab 4 hetente (N = 245)
ACR 20 válasz						
16. hét	25,4%	52,0% ^b	60,2% ^b	33,7%	55,2% ^g	55,9% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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. hét	22,2%	52,0% ^a	59,4% ^a	32,9%	64,1% ^a	63,7% ^a
Placebotól való eltérés (95%-os 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 válasz						
16. hét	12,7%	22,8% ^d	26,6% ^c	9,3%	28,6% ^g	20,8% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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. hét	8,7%	29,9% ^b	35,9% ^b	14,2%	31,5% ^g	33,1% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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 válasz						
24. hét	5,6%	11,8% ^d	20,3% ^b	4,1%	18,5% ^g	13,1% ^c
Placebotól való eltérés (95%-os 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)
A DAS 28 (CRP) LS átlagos változásaⁱ a vizsgálat megkezdésétől számítva						
24. hét	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Placebotól való eltérés (95%-os 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)
Minimális betegségaktivitás (MDA)						
24. hét	11,1%	22,8% ^f	30,5% ^e	6,1%	25,0% ^e	18,8% ^e
Placebotól való eltérés (95%-os 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)
Betegek, akiknél a testfelszín $\geq 3\%$-a érintett, és az IGA ≥ 2						
	N = 78	N = 82	N = 89	N = 183	N = 176	N = 184
IGA válaszreakció^h						
24. hét	15,4%	57,3% ^b	75,3% ^b	19,1%	70,5% ^b	68,5% ^b
Placebotól való eltérés (95%-os 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 válasz						
16. hét	10,3%	45,1% ^e	52,8% ^e	8,2%	55,1% ^e	53,8% ^e
Placebotól való eltérés (95%-os 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. hét	11,5%	50,0% ^e	62,9% ^e	9,8%	68,8% ^e	60,9% ^e
Placebotól való eltérés (95%-os 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 (elsődleges végpont)

^b p < 0,001 (fő másodlagos végpont)

^c p < 0,006 (fő másodlagos végpont)

^d statisztikailag nem szignifikáns p = 0,086 (fő másodlagos végpont)

^e nominális p < 0,001

^f nominális p = 0,012

^g a hierarchikus vizsgálati folyamat alatt formálisan nem vizsgálták, nominális p < 0,001 (fő másodlagos végpont)

^h meghatározása szerint IGA 0 (tiszt) vagy 1 (minimális) válaszreakció és a vizsgálat megkezdésétől az IGA psoriasis pontszám ≥ 2 . fokozatú csökkenése

ⁱ LSmean change = legkisebb négyzetes becslés átlagában bekövetkezett változás

A klinikai válaszreakció, az ACR 20/50/70-nel, a DAS 28-cal (CRP), az MDA-val, az IGA-val és a PASI 90 válaszadási aránnyal mérve 52 hétig fennmaradt a DISCOVER 1 és DISCOVER 2 vizsgálatban (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: Klinikai válaszreakció a DISCOVER 1 és DISCOVER 2 vizsgálatban az 52. héten^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guszelkumab 100 mg q8w	guszelkumab 100 mg q4w	guszelkumab 100 mg q8w	guszelkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% Válaszreakció	67,9%	75,8%	79,1%	75,9%
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% Válaszreakció	43,4%	55,6%	51,3%	49,1%
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% Válaszreakció	28,9%	29,8%	29,5%	28,1%
A DAS 28 (CRP) vizsgálat megkezdésétől számított változása				
N ^c	112	123	234	227
Átlag (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% Válaszreakció	33,9%	40,3%	32,9%	36,8%
Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a BSA $\geq 3\%$ és az IGA ≥ 2				
IGA válaszreakció				
N ^b	75	88	170	173
% Válaszreakció	69,3%	83,0%	77,1%	84,4%
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% Válaszreakció	66,7%	76,1%	77,1%	81,5%

^a A 24. hét után nem volt placebo.

^b Értékelhető betegek, megfigyelt válaszadási státusszal.

^c A betegeknél a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás volt megfigyelhető.

A klinikai válaszreakció, az ACR 20/50/70-nel, a DAS 28-cal (CRP), az MDA-val, az IGA-val és a PASI 90 válaszadási aránnyal mérve akár 100 hétig fennmaradt a DISCOVER 2 vizsgálatban (lásd 10. táblázat).

10. táblázat: Klinikai válaszreakció a DISCOVER 2 vizsgálatban a 100. héten^a

	guszelkumab 100 mg q8w	guszelkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% Válaszreakció	82,1%	84,9%
ACR 50		
N ^b	224	220
% Válaszreakció	60,7%	62,3%
ACR 70		
N ^b	224	220
% Válaszreakció	39,3%	38,6%
A DAS 28 (CRP) változása a vizsgálat megkezdésétől számítva		
N ^c	223	219
Átlag (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% Válaszreakció	44,6%	42,7%
Betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a BSA $\geq 3\%$ és az IGA ≥ 2		
IGA-válaszreakció		
N ^b	165	170
% Válaszreakció	76,4%	82,4%
PASI 90		
N ^b	164	170
% Válaszreakció	75,0%	80,0%

^a A 24. hét után nem volt placebókar.

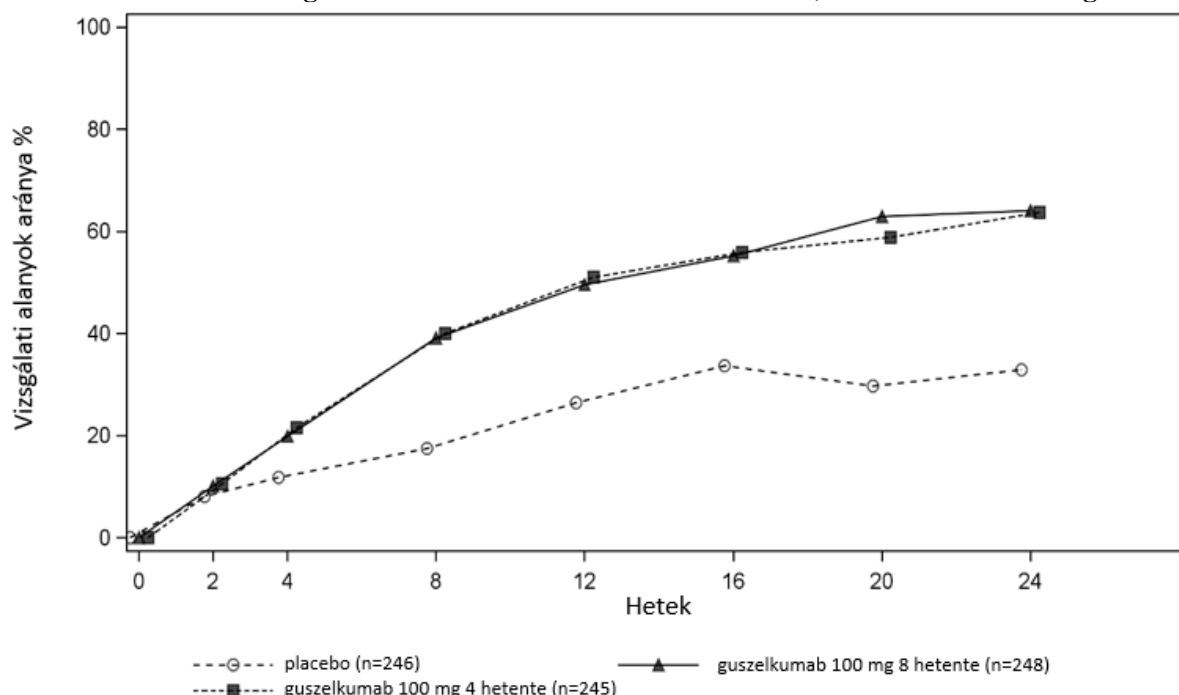
^b Értékelhető betegek, megfigyelt válaszadási státusszal.

^c A betegeknél a vizsgálat megkezdésétől változás volt megfigyelhető.

A válaszreakció időbeni alakulása

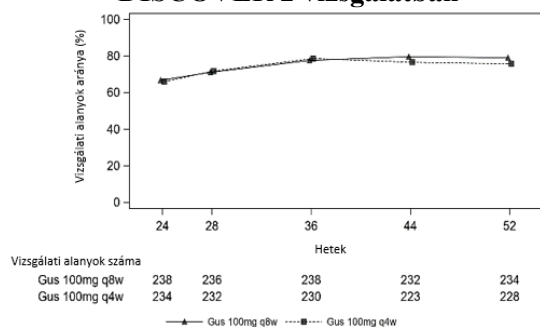
A DISCOVER 2 vizsgálatban már a 4. héten nagyobb mértékű ACR 20-választ észleltek mindkét guszelkumab-csoportban, mint a placebo esetén, és a kezelések közti különbség az idő múlásával folyamatosan nőtt, 24 héten keresztül (5. ábra).

5. ábra: Kontrollvizsgálatonkénti ACR 20-válasz 24 hét során, a DISCOVER 2 vizsgálatban

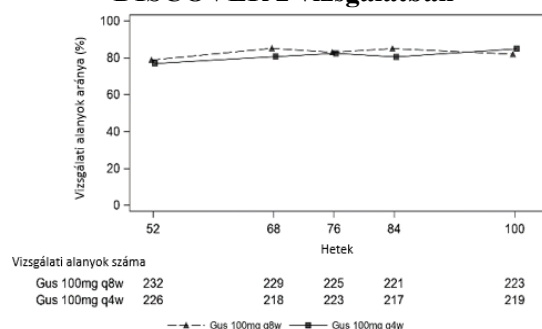


A DISCOVER 2 vizsgálatban a 24. héten folyamatos guselkumab-kezelést kapó betegeknek az ACR 20 válasz a 24. héttől az 52. hétig fennmaradt (lásd 6. ábra). Az 52. héten folyamatos guselkumab-kezelést kapó betegeknek az ACR 20 válasz az 52. héttől a 100. hétig fennmaradt (lásd 7. ábra).

6. ábra: Kontrollvizsgálatonkénti ACR 20 válasz, a 24. héttől az 52. hétig, a DISCOVER 2 vizsgálatban



7. ábra: Kontrollvizsgálatonkénti ACR 20 válasz, az 52. héttől a 100. hétig, a DISCOVER 2 vizsgálatban



A guselkumab-csoportokban megfigyelt válasz hasonló volt, tekintet nélkül a szokásos szintetikus DMARD egyidejű alkalmazására, beleértve a metotrexátot is (DISCOVER 1 és 2). Ezenkívül az életkornak, a nemnek, rassznak, testtömegnek és a szokásos szintetikus DMARD korábbi alkalmazásának (DISCOVER 1 és 2), valamint az anti-TNF α korábbi alkalmazásának (DISCOVER 1) a vizsgálata ezekben az alcsoportokban nem azonosított a guselkumabra adott válaszreakciókban mutatkozó különbséget.

A DISCOVER 1 és 2 vizsgálatokban az ACR-pontszámok összes összetevőjében javulás mutatkozott, beleértve a fájdalom beteg általi értékelését is. A 24. héten mindkét vizsgálatban a módosított PsA-válasz kritériumokat (PsARC) elérő betegek aránya szerinti válaszreakció magasabb volt a guselkumab-csoportokban, mint a placebo esetén. A PsACR válaszok fennmaradtak a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

A dactylitist és az enthesitist a DISCOVER 1 és 2 vizsgálatokból származó, összesített adatok alapján értékelték. A 24. héten azok közül a betegek közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor dactylitise

volt, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél megszűnt a dactylitis, nagyobb volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (59,4%, nominális $p < 0,001$) és a 4 hetenkénti csoportban (63,5%, $p = 0,006$), mint a placebo esetén (42,2%). A 24. héten azok közül a betegek közül, akiknek a vizsgálat megkezdésekor enthesitise volt, azoknak a betegeknek az aránya, akiknél megszűnt az enthesitis, nagyobb volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (49,6%, nominális $p < 0,001$) és a 4 hetenkénti csoportban (44,9%, $p = 0,006$), mint a placebo esetén (29,4%). Az 52. héten dactylitis megszűnésével (81,2% a 8 hetenkénti csoportban és 80,4% a 4 hetenkénti csoportban) és az enthesitis megszűnésével (62,7% a 8 hetenkénti csoportban és 60,9% a 4 hetenkénti csoportban) bíró betegek aránya fennmaradt. A DISCOVER 2 vizsgálatban a vizsgálat megkezdésekor dactylitisben és enthesitisben szenvedő betegeknél a 100. hétig fennmaradt azoknak a betegeknek az aránya, akiknél megszűnt a dactylitis (91,1% a 8 hetenkénti csoportban és 82,9% a 4 hetenkénti csoportban) és akiknél megszűnt az enthesitis (77,5% a 8 hetenkénti csoportban és 67,7% a 4 hetenkénti csoportban).

A DISCOVER 1 és 2 vizsgálatokban azok a guszelkumabbal kezelt betegek, akiknél elsőként perifériás arthritisszel kísért spondylitis jelentkezett, a vizsgálat megkezdésétől fogva a 24. héten a *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) nagyobb mértékű javulását mutatták, mint a placebo mellett. A BASDAI javulása fennmaradt a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

Radiológiai válasz

A DISCOVER 2 vizsgálatban a strukturális károsodás progressziójának gátlását radiológiailag mérték, és a vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított van der Heijde–Sharp- (vdH-S) pontszámban bekövetkezett átlagos változásban fejezték ki. A 24. héten a 4 hetenkénti guszelkumab-csoport statisztikailag szignifikánsan kevesebb radiológiai progressziót mutatott, és a 8 hetenkénti guszelkumab-csoport számszerűen kevesebb progressziót mutatott, mint a placebocsoport (11. táblázat). A 4 hetenkénti guszelkumab adagolási rend mellett megfigyelt, a radiológiai progresszió gátlására gyakorolt kedvező hatás (azaz a vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított van der Heijde–Sharp pontszámban bekövetkezett kisebb átlagos változás a 4 hetenkénti csoportban, szemben a placebóval) a leginkább kifejezett azoknál a betegeknél volt, akiknél a vizsgálat megkezdésekor egyaránt magas volt a C-reaktív proteinszint, és nagy számú ízületet érintett az erosio.

11. táblázat: A teljes, módosított vdH-S pontszámában a vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás a 24. héten, a DISCOVER 2 vizsgálatban

	N	A vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított vdH-S pontszám legkisebb négyzetes becslés átlagában a 24. héten bekövetkezett változás ^c (95%-os CI ^d)
placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guszelkumab 100 mg 8 hetente	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guszelkumab 100 mg 4 hetente	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a statisztikailag nem szignifikáns $p = 0,068$ (fő másodlagos végpont)

^b $p = 0,006$ (fő másodlagos végpont)

^c legkisebb négyzetes becslés átlagában bekövetkezett változás = LSmean change

^d CI = konfidenciaintervallum

Az 52. héten és a 100. héten a vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított van der Heijde–Sharp pontszámában bekövetkezett átlagos változás a 8 hetenkénti és a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban hasonló volt. (12. táblázat).

12. táblázat: A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás a teljes, módosított vdH-S pontszámban az 52. héten és a 100. héten, a DISCOVER 2 vizsgálatban

	N ^a	A vizsgálat megkezdésétől a teljes, módosított vdH-S pontszámban bekövetkezett átlagos változás (SD ^b)
52. hét		
guszelkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guszelkumab 100 mg q8w	229	1,07 (3,843)
100. hét		
guszelkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guszelkumab 100 mg q8w	211	1,68 (7,018)

^a Értékelhető betegek, akiknél a specifikus időszak alatt változás volt észlelhető

^b SD (standard deviation) = szórás

Megjegyzés: a 24. hét után nincs placebo csoport

A fizikális funkció és az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A DISCOVER 1 és 2 vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegek az egészségi állapot felmérésére szolgáló kérdőív – mozgáskorlátozottsági index (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index – HAQ-DI*) segítségével vizsgálva a fizikális funkciók szignifikáns javulását mutatták ($p < 0,001$) a placebohoz képest a 24. héten. A HAQ-DI-ben bekövetkezett javulás fennmaradt a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

A kiindulási értékhez viszonyítva az SF-36 fizikális komponens összefoglaló pontszámban (SF-36 *Physical Component Summary score – PCS*) bekövetkezett, szignifikánsan nagyobb mértékű javulást figyeltek meg a 24. héten a guszelkumabbal kezelt betegeknél a DISCOVER 1 vizsgálatban ($p < 0,001$ mindkét dóziscsoport esetén) és a DISCOVER 2 vizsgálatban ($p = 0,006$ a 4 hetenkénti csoport esetén), mint a placebo mellett. A 24. héten a vizsgálat megkezdésétől számítva a krónikus betegség kezelésének funkcionális értékelése – fáradtság domén (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue – FACIT-F*) pontszám nagyobb mértékű emelkedését figyelték meg mindkét vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegeknél, mint a placebo esetén. A DISCOVER 2 vizsgálatban a bőrgyógyászati életminőségi indexszel (*Dermatology Life Quality Index – DLQI*) mért, egészségi állapottal összefüggő életminőségben bekövetkezett nagyobb mértékű javulást figyeltek meg a 24. héten a guszelkumabbal kezelt betegeknél, mint a placebo esetén. Az SF-36 PCS-ben, a FACIT-F-ben és DLQI pontszámokban bekövetkezett javulás fennmaradt a 24. héttől a 52. hétig a DISCOVER 1 vizsgálatban és a 100. héten a DISCOVER 2 vizsgálatban.

Colitis ulcerosa

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (QUASAR intravénás indukciós vizsgálat, QUASAR fenntartó kezeléssel végzett vizsgálat, ASTRO subcutan indukciós vizsgálat) olyan közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak a kortikoszteroidokra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-merkaptopurin [6-MP]), a biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), egy Janus-kináz- (JAK-) inhibitorra és/vagy szfingozin-1-foszfátreceptor-modulátorokra (SIPRM), amelyek csak az ASTRO vizsgálat tekintetében értelmezhetőek, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre. Emellett a guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, II.b fázisú, az indukciós dózist kereső vizsgálatban értékelték (az indukciós dózis tartományát meghatározó QUASAR vizsgálat), amelybe hasonló, colitis ulcerosában szenvedő betegpopulációt vontak be, mint a III. fázisú indukciós vizsgálatba.

A betegségaktivitást a módosított Mayo-pontszámmal (*modified Mayo score – mMS*), egy 3 komponensű Mayo-pontszámmal (0–9) mérték, ami a következő alpontszámok összességéből állt (minden egyes alpontszám 0 és 3 közé esett): székletürítési gyakoriság alpontszám (*stool frequency*

subscore – SFS), rectalis vérzés alpontszám (*rectal bleeding subscore* – RBS) és a központilag értékelte endoszkópia vizsgálati eredményének alpontszáma (*endoscopy subscore* – ES). A közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosa mMS pontszámát 5 és 9 közöttinek határozták meg, az RBS ≥ 1 , és az ES = 2 (jelentős erythema, hiányzó vascularis mintázat, nyálkahártya-sérülékenység és/vagy erosiók határozzák meg) vagy az ES = 3 volt (spontán vérzés és kifehélyesedés határozza meg).

Indukciós vizsgálat (*induction study* – IS): QUASAR IS

A QUASAR IS indukciós vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy 200 mg guszelkumabra vagy placebóra, amit intravénás infúzióban adtak a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten. Összesen 701 beteg eredményeit értékelték. A vizsgálat megkezdésekor a medián mMS 7 volt, a betegek 35,5%-ánál a kiindulási mMS 5–6 volt, 64,5%-uknál pedig az mMS 7–9 volt, továbbá a betegek 67,9%-ánál a kiindulási ES 3 volt. A medián életkor 39 év volt (tartomány: 18–79 év), 43,1%-uk volt nő, 72,5%-uk volt fehér bőrű, 21,4%-uk ázsiai és 1%-uk fekete bőrű.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, MTX, 6-MP, AZA és/vagy *per os* kortikoszteroidok stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 72,5%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,8%-a kapott immunmodulátorokat (MTX, 6-MP vagy AZA), és a betegek 43,1%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák és JAK-inhibitorok nem voltak megengedettek.

Összesen a betegek 49,1%-ánál legalább egy biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor korábban már sikertelennek bizonyult. Ezen betegek 87,5%-ánál korábban sikertelen volt egy TNF-blokkoló, 54,1%-ánál a vedolizumab és 18%-ánál egy JAK-inhibitor, míg 47,4%-uknál sikertelen volt 2 vagy több ezek közül a kezelések közül. Összesen a betegek 48,4%-a nem kapott korábban biológiai terápiát és JAK-inhibítort, míg 2,6%-uk kapott biológiai terápiát vagy JAK-inhibítort, amivel a kezelés nem volt sikertelen.

Az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció és az IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti remisszió (13. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

13. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya, a QUASAR IS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 200 mg, intravénás indukció ^a %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)
Klinikai remisszió^b			
Teljes populáció	8% (N = 280)	23% (N = 421)	15% (10%; 20%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	12% (N = 137)	32% (N = 202)	20% (12%; 28%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 14%)
Tüneti remisszió^f			
Teljes populáció	21% (N = 280)	50% (N = 421)	29% (23%; 36%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	26% (N = 137)	60% (N = 202)	34% (24%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	14% (N = 136)	38% (N = 208)	24% (16%; 33%)

Endoszkópos gyógyulás^a			
Teljes populáció	11% (N = 280)	27% (N = 421)	16% (10%; 21%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	17% (N = 137)	38% (N = 202)	21% (12%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	5% (N = 136)	15% (N = 208)	10% (4%; 16%)
Klinikai válaszreakció^h			
Teljes populáció	28% (N = 280)	62% (N = 421)	34% (27%; 41%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	35% (N = 137)	71% (N = 202)	36% (26%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	20% (N = 136)	51% (N = 208)	32% (22%; 41%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	8% (N = 280)	24% (N = 421)	16% (11%; 21%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	11% (N = 137)	33% (N = 202)	22% (13%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 15%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^j			
Teljes populáció	21% (N = 280)	41% (N = 421)	20% (13%; 26%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	29% (N = 137)	42% (N = 202)	12% (2%; 23%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	13% (N = 136)	38% (N = 208)	25% (17%; 34%)
IBDQ remisszió^k			
Teljes populáció	30% (N = 280)	51% (N = 421)	22% (15%; 29%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	34% (N = 137)	62% (N = 202)	28% (18%; 38%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	24% (N = 136)	39% (N = 208)	15% (5%; 25%)

^a Intravénás indukcióként 200 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten.

^b A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül.

^c $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján (a stratifikációs tényezőkre korrigálva: biológiai terápiára és/vagy JAK-inhibitor-kezelésre vonatkozó sikertelenségi státusz, és kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása a vizsgálat megkezdésekor).

^d További 7 beteg a placebo csoportban és 11 beteg a guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát vagy JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.

^e Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus–kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.

^f A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alpontszám 0.

^g Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.

^h A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.

ⁱ A hisztológiai gyógyulás [neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulcerációk vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyógyulás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.

^j A fáradékonyságot a 7. számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.

^k A gyulladásos bélbetegség kérdőív (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti összpontszám ≥ 170 .

A QUASAR IS és az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatba szintén bevontak 48 olyan beteget, akiknek a kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az

RBS ≥ 1 . Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási mMs = 4 volt, a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásossága, amit a 12. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyógyulással mértek, hasonló volt a közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedők teljes populációjáéval.

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponentszámok

A guszelkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponentszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, és ezek tovább csökkentek a 12. hétig.

Fenntartó kezeléssel (maintenance study – MS) végzett vizsgálat: QUASAR MS

A QUASAR MS 568, olyan beteget értékelt, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban. A QUASAR MS-ben ezeket a betegeket úgy randomizálták, hogy subcutan fenntartó kezelési protokollként vagy 8 hetenként 100 mg guszelkumabot vagy 4 hetenként 200 mg guszelkumabot vagy placebót kaptak, 44 héten keresztül.

Az elsődleges végpont a 44. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 44. héten a másodlagos végpontok közé tartozott többek között a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció és az IBDQ szerinti remisszió (14. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 44. héten mindkét, guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebo esetén.

14. táblázat: A hatásossági végpontokat a 44. héten elérő betegek aránya, a QUASAR MS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 100 mg q8w subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 200 mg q4w subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^c					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	45% (N = 188)	50% (N = 190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	58% (N = 96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Tüneti remisszió ^h					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	70% (N = 188)	69% (N = 190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	46% (N = 108)	74% (N = 105)	76% (N = 96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	24% (N = 75)	65% (N = 77)	60% (N = 88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió ⁱ					
Teljes populáció ^d	18% (N = 190)	45% (N = 188)	49% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e

Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	7% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoszkópos gyógyulás^j					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	49% (N = 188)	52% (N = 190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	53% (N = 105)	59% (N = 96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	45% (N = 77)	42% (N = 88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás^k					
Teljes populáció ^d	17% (N = 190)	44% (N = 188)	48% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	23% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	38% (N = 77)	39% (N = 88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinikai válaszreakció^l					
Teljes populáció ^d	43% (N = 190)	78% (N = 188)	75% (N = 190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	54% (N = 108)	83% (N = 105)	81% (N = 96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	28% (N = 75)	70% (N = 77)	67% (N = 88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Fenntartott klinikai remisszió a 44. héten azoknál a betegeknél, akik klinikai remissziót értek el 12 héttel az indukció után					
Teljes populáció ^q	34% (N = 59)	61% (N = 66)	72% (N = 69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^r	34% (N = 41)	65% (N = 43)	79% (N = 48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	27% (N = 15)	60% (N = 20)	56% (N = 18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Endoszkópos normalizálódásⁿ					
Teljes populáció ^d	15% (N = 190)	35% (N = 188)	34% (N = 190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e

Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	20% (N = 108)	38% (N = 105)	42% (N = 96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	31% (N = 77)	24% (N = 88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^o					
Teljes populáció ^d	29% (N = 190)	51% (N = 188)	43% (N = 190)	20% (11%; 29%) ^c	13% (3%; 22%) ^m
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	36% (N = 108)	51% (N = 105)	53% (N = 96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	47% (N = 77)	32% (N = 88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
IBDQ szerinti remisszió^p					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	64% (N = 188)	64% (N = 190)	26% (17%; 36%) ^c	26% (16%; 35%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	49% (N = 108)	68% (N = 105)	74% (N = 96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	58% (N = 77)	53% (N = 88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

- ^a 100 mg guszelkumab, subcutan injekció formájában, 8 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.
- ^b 200 mg guszelkumab, subcutan injekció formájában, 4 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.
- ^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenységi nélkül.
- ^d Olyan betegek, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.
- ^e $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.
- ^f További 7 beteg a placebo csoportban, 6 beteg a 100 mg guszelkumabot kapó csoportban és 6 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, de ezek nem voltak sikertelenek.
- ^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus-kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.
- ^h A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alpontszám 0.
- ⁱ Nem igényel semmilyen kortikoszteroid-kezelést legalább 8 héttel a 44. hét előtt, és a 44. héten megfelel a klinikai remisszió kritériumainak is.
- ^j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.
- ^k A hisztológiai gyulladás [neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyulladás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.
- ^l A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.
- ^m $p < 0,01$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.
- ⁿ Az endoszkópos alpontszám 0.
- ^o A fáradékonyságot a 7. a számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót az indukciós kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.
- ^p A gyulladási bélbetegség kérdőív szerinti összpontszám ≥ 170 .
- ^q Olyan betegek, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai remissziót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban, vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.
- ^r További 3 beteg a placebo csoportban, 3 beteg a 100 mg guszelkumabot kapó csoportban és 3 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.

A QUASAR IS és QUASAR MS vizsgálatokban következetesen igazolták a guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól, testtömegtől és a korábbi biológiai terápiával vagy JAK-inhibitorral végzett kezeléstől.

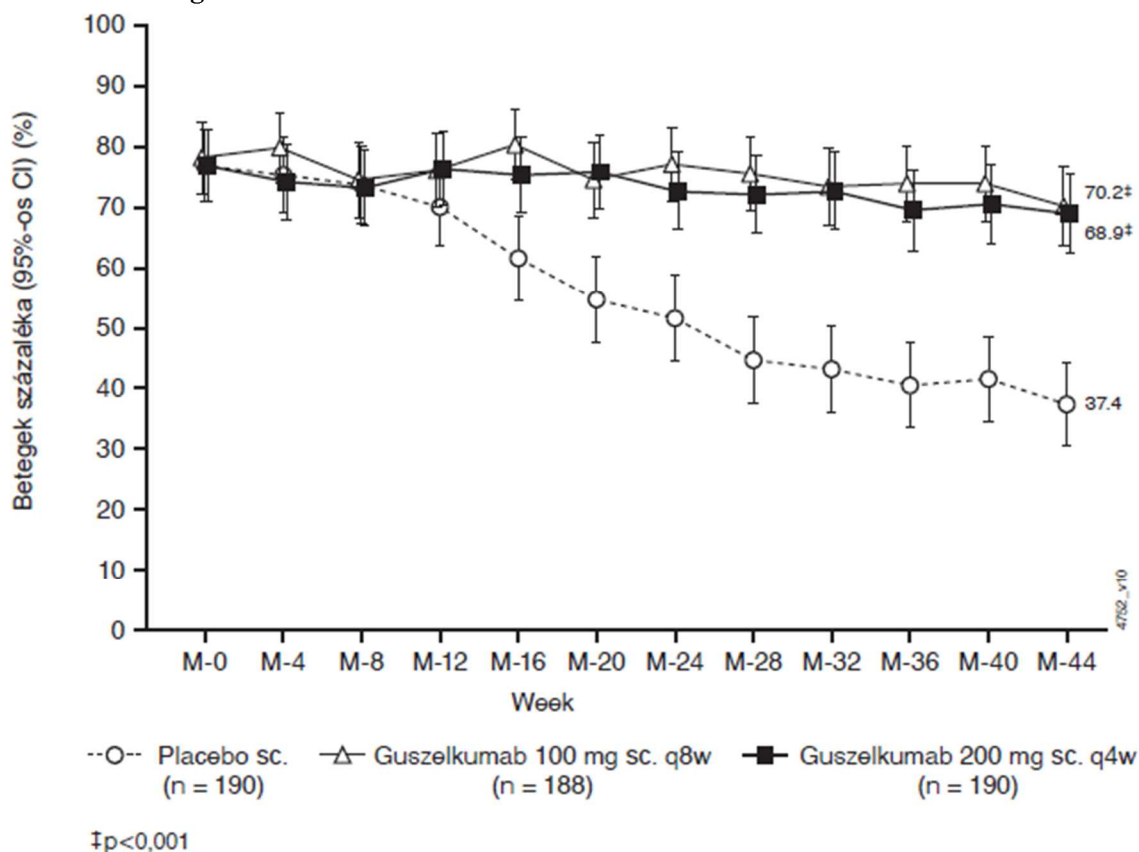
A QUASAR MS vizsgálatban az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknek további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guszelkumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg subcutan adagolással. A kétféle guszelkumab-dózist kapó csoport között $> 15\%$ -os, klinikailag jelentős számbeli különbségeket figyeltek meg a 44. héten a következő végpontokra vonatkozóan azoknál a betegeknek, akiknek a CRP-szintje > 3 mg/l volt az indukciós adagolás befejezése után: klinikai remisszió (200 mg q4w: 48%, illetve 100 mg q8w: 30%), a klinikai remisszió fenntartása (200 mg q4w: 88%, illetve 100 mg q8w: 50%), a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 30%), endoszkópos gyulladás (200 mg q4w: 52%, illetve 100 mg q8w: 35%), valamint hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyulladás (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 29%).

A QUASAR MS vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akiknek az indukciós kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az RBS ≥ 1 , és akik klinikai válaszreakciót értek el 12 héttel a guszelkumab intravénás adása után a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban. Ezeknél a betegeknek a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásossága, amit a 44. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyulladással mértek, hasonló volt a teljes populációéval.

Tüneti remisszió az idő függvényében

A QUASAR MS vizsgálatban a tüneti remisszió, amit 0-s vagy 1-es, az indukciós kiindulási értéket meg nem haladó székletürítési gyakoriság alpontszámmal, és 0-s rectalis vérzés alpontszámmal definiáltak, fennmaradt 44 héten keresztül mindkét guszelkumab kezelési csoportban, miközben a placebo csoportban csökkenést figyeltek meg (8. ábra):

8. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 44 hét során, a QUASAR MS vizsgálatban



A guszelkumab kiterjesztett kezelésre reagálók a 24. héten

Azok a guszelkumabbal kezelt betegek, akik nem mutattak klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak a 12., a 16. és a 20. héten. A QUASAR IS vizsgálatban 120, olyan guszelkumabbal kezelt beteg közül, aki nem mutatott klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 66 (55%) beteg ért el klinikai válaszreakciót a 24. héten. A 24. héten guszelkumabra reagáló betegek beléptek a QUASAR MS vizsgálatba, és 4 hetenként 200 mg guszelkumabot kaptak subcutan. A QUASAR MS vizsgálat 44. hetében 123 beteg közül 83-nál (67%) maradt fenn a klinikai válaszreakció, és a 123 beteg közül 37 (30%) ért el klinikai remissziót.

A hatásosság visszanyerése a guszelkumabra adott válasz elvesztése után

Tizenkilenc olyan, 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó beteg esetében, akiknél a válaszreakció elsődleges elvesztését tapasztalták (10%) a QUASAR MS vizsgálat 8. és 32. hete között, vak elrendezésben, 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak, és ezek közül a betegek közül 11 (58%) ért el tüneti válaszreakciót, míg 5 beteg (26%) ért el tüneti remissziót 12 hét után.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

A hisztológiai remisszió meghatározása szerint a Geboes hisztológiai pontszám ≤ 2 B.0 (a neutrophilek hiánya a mucosában [mind a lamina propriában, mind az epitheliumban], nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint). A QUASAR IS vizsgálatban hisztológiai remissziót a guszelkumabbal kezelt betegek 40%-a ért el a 12. héten, míg a betegek 19%-a a placebocsoportban. A QUASAR MS vizsgálatban hisztológiai remissziót a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 59%-a, a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 61%-a, míg a placebocsoportban a betegek 27%-a ért el a 44. héten.

A nyálkahártya endoszkópos képének normalizálódása definíció szerint: ES = 0. A QUASAR IS vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegek 15%-a, míg a placebocsoportban a betegek 5%-a ért el endoszkópos normalizálódást a 12. héten.

Kompozit hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-eredmények

A 8 hetente 100 mg vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek nagyobb arányban értek el együttes tüneti remissziót, endoszkópos normalizálódást, hisztológiai remissziót és 250 mg/kg-ot meg nem haladó faecalis kalprotektinszintet, mint azok, akik placebót kaptak (sorrendben 22% és 28%, illetve 9%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetében a guszelkumabot kapó betegeknél – a placebohoz képest – a vizsgálat megkezdésétől számítva nagyobb mértékű és klinikailag jelentős javulást mutattak a gyulladásos bélbetegségnél (*inflammatory bowel disease* – IBD) specifikus életminőség tekintetében, amit az IBDQ összpontszámával és az IBDQ minden részterületének (bélrendszeri tünetek, beleértve a hasi fájdalmat és a sürgető székelési ingert, szisztémás funkció, érzelmi funkció és szociális funkció) pontszámával mértek. Ezek a javulások a guszelkumabbal kezelt betegeknél a 44. hétig fennmaradtak a QUASAR MS vizsgálatban.

A colitis ulcerosával összefüggő hospitalizációk

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetéig a guszelkumab-csoportban a betegek kisebb arányban kerültek kórházba colitis ulcerosa miatt (1,9%, 8/421), mint a placebo csoportban (5,4%, 15/280).

ASTRO

Az ASTRO vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placebo-ra.

Összesen 418 beteg eredményeit értékelték. A betegek medián életkora 40 év volt (tartomány: 18–80 év), 38,8% volt nő; és 64,6% volt fehér bőrűként, 28,9% ázsiaiaként és 3,1% fekete bőrűként azonosított.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, immunmodulátorok (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy *per os* kortikoszteroidok (legfeljebb napi 20 mg prednizon vagy azzal egyenértékű szer) stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 77,3%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,1% kapott immunmodulátorokat és a betegek 32,8%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák, JAK-inhibitorok vagy S1PRM hatóanyagok nem voltak megengedettek. A betegek összesen 40,2%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, JAK-inhibitorral és/vagy S1PRM-mel, 58,1%-uk nem kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, és 1,7%-uk kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, ami nem volt sikertelen.

Az ASTRO vizsgálatban az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció és a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás (lásd 15. táblázat). A 24. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a klinikai remisszió és az endoszkópos gyógyulás (lásd 16. táblázat).

15. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg Subcutan indukció ^a %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^b
Klinikai remisszió^c			
Teljes populáció	6% (N = 139)	28% (N = 279)	21% (15%; 28%) ^c
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	9% (N = 79)	36% (N = 164)	27% (18%; 37%)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	4% (N = 56)	16% (N = 112)	12% (3%; 20%)
Tüneti remisszió^d			
Teljes populáció	21% (N = 139)	51% (N = 279)	30% (22%; 39%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	25% (N = 79)	59% (N = 164)	34% (22%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	14% (N = 56)	41% (N = 112)	26% (13%; 39%)
Endoszkópos gyógyulás^h			
Teljes populáció	13% (N = 139)	37% (N = 279)	24% (17%; 32%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	46% (N = 164)	28% (17%; 40%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	24% (N = 112)	16% (6%; 26%)
Klinikai válaszreakcióⁱ			
Teljes populáció	35% (N = 139)	66% (N = 279)	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	42% (N = 79)	71% (N = 164)	30% (17%; 43%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	25% (N = 56)	57% (N = 112)	31% (17%; 45%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	11% (N = 139)	30% (N = 279)	20% (12%; 27%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	14% (N = 79)	38% (N = 164)	25% (14%; 35%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	19% (N = 112)	11% (1%; 20%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel–Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terapia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópos Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; valamint a rectalis vérzés alpontszáma 0

^e $p < 0,001$

^f További 4 beteg a placebocsoportban és 3 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRM-et, és ezek nem voltak sikertelenek

^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

ⁱ A módosított Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1

^j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül, valamint a Geboes-pontszám $\leq 3,1$ (neutrophil infiltráció a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulcerációk vagy granulatiós szövet a besorolási rendszer szerint)

16. táblázat: A hatásossági végpontokat a 24. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 100 mg q8w Subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 200 mg q4w Subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^c	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^d					
Teljes populáció	9% (N = 139)	35% (N = 139)	36% (N = 140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	13% (N = 79)	49% (N = 81)	43% (N = 83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	16% (N = 57)	27% (N = 55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoszkópos gyógyulás ^h					
Teljes populáció	12% (N = 139)	40% (N = 139)	45% (N = 140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	54% (N = 81)	52% (N = 83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	19% (N = 57)	36% (N = 55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 100 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 8 hetenként

^b Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 200 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 4 hetenként

^c A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel–Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terápia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópiás Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenysége nélkül

^e p < 0,001

^f További 4 beteg a placebocsoportban, 1 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban és 2 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRM-et, és ezek nem voltak sikertelenek

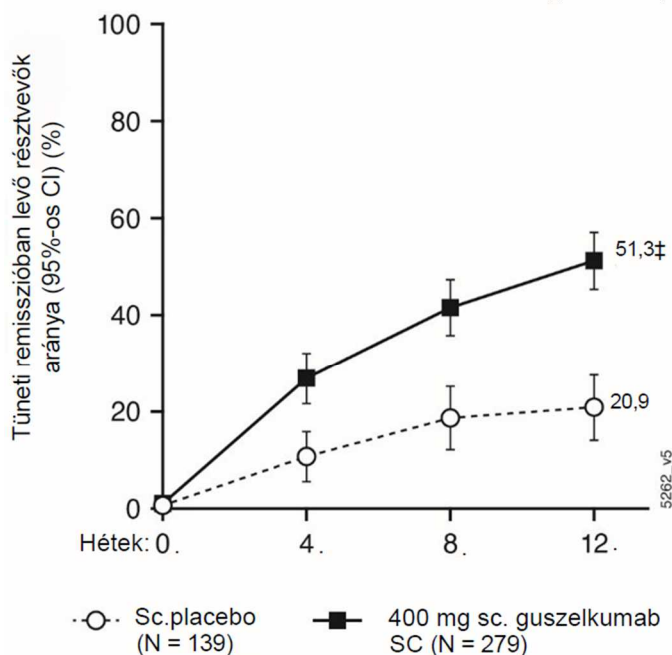
^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

Tüneti remisszió az idő függvényében

Az ASTRO vizsgálatban nagyobb arányban észleltek tüneti remissziót a guszelkumabot kapó kezelési csoportban, mint a placebocsoportban (a tüneti remisszió meghatározása: a székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, valamint a rectalis vérzés megfigyelt alpontszáma 0 a 12. hétig) (9. ábra):

9. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 12 hét során, az ASTRO vizsgálatban



†p<0,001

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponyszámok

A guselkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponyszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, placebóval összehasonlítva.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

Hisztológiai remissziót a 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegek 44%-a ért el a 12. héten, míg ugyanennek aránya 20% volt a placebocsoportban.

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél a 24. héten endoszkópos normalizálódást elérő betegek aránya 21% volt azok körében, akik 100 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 16. héten és azt követően 8 hetenként, illetve 26% volt azoknál, akik 200 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 12. héten és azt követően 4 hetenként, míg ugyanennek aránya 4% volt a placebocsoportban.

Hasi fájdalom és székletürítési inger

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezeltékhez képest nagyobb volt azok aránya, akiknél nem jelentkezett hasi fájdalom (56% ill. 31%), valamint nem lépett fel sürgető székletürítési inger (49% ill. 24%) a 12. héten.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A betegségsspecifikus, egészségi állapottal összefüggő életminőséget az IBDQ alkalmazásával határozták meg. A kombinált, 400 mg sc. guselkumabot kapó csoportban a betegek nagyobb arányban (61%) érték el az IBDQ szerinti remissziót a 12. héten, mint a placebocsoportban (34%).

Crohn-betegség

A guselkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték olyan aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak bármelyik *per os* adott kortikoszteroidra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy a biológiai terápiára (TNF-blokkolók vagy vedolizumab) vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre: két, azonos elrendezésű, 48 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo- és aktív kontrolllos (usztekinumab), párhuzamos csoportú vizsgálat (GALAXI 2 és GALAXI 3), valamint egy 24 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrolllos, párhuzamos csoportú vizsgálat

(GRAVITI). Mindhárom vizsgálat elrendezése mindvégig azonos kezeléssel végzett vizsgálat volt: a guszelkumabra (vagy a GALAXI 2 és GALAXI 3 esetén usztekinumabra) randomizált betegeknél a vizsgálat időtartama alatt megtartották a kiosztott kezelést.

GALAXI 2 és GALAXI 3

A GALAXI 2 és GALAXI 3 III. fázisú vizsgálatokban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség definíciója a Crohn-betegség aktivitási index [*Crohn's Disease Activity Index – CDAI*] pontszám ≥ 220 és ≤ 450 volt, és a Crohn-betegség esetén az egyszerű endoszkópos pontszám (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD*) ≥ 6 volt (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknél). A GALAXI 2/3 kiegészítő kritériumai közé tartozott a napi átlagos székletürítési gyakoriság (*stool frequency – SF*) > 3 vagy a napi átlagos hasi fájdalom (*abdominal pain – AP*) pontszám > 1 .

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatokban a betegeket 2:2:2:1 arányban randomizálták 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy megközelítőleg 6 mg/ttkg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, vagy placebóra. A placebóra non-reszponderek usztekinumabot kezdtek kapni a 12. héten.

Összesen 1021 beteget értékelt a GALAXI 2 (n = 508) és GALAXI 3 (n = 513) vizsgálatban. A medián életkor 34 év volt (tartomány: 18–83 év), 57,6%-uk volt férfi, és 74,3%-uk volt fehér bőrként, 21,3%-uk ázsiaiként és 1,5%-uk fekete bőrként azonosított.

A GALAXI 2 vizsgálatban a betegek 52,8%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,6% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 7,5% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,9%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 5,3%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 37,4%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 29,9%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 3 vizsgálatban a betegek 51,9%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,3% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 9,6% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,5%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 6,6%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 36,1%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 30,2%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálat társprimer és fő másodlagos végpontjainak eredményeit – a placeboéval összehasonlítva – a 17. táblázat (12. hét) és a 18. táblázat (48. hét) mutatja be. A 48. héten a fő másodlagos végpontok usztekinumabhoz hasonlított eredményeit a 19. és 20. táblázat mutatja be.

17. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 12. héten a társprimer és fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab, illetve a placebo esetén

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %
Társprimer hatásossági végpontok				
Klinikai remisszió^b a 12. héten				
Teljes populáció	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 12. héten				
Teljes populáció	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Fő másodlagos hatásossági végpontok				
PRO-2 remisszió^f a 12. héten				
Teljes populáció	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Fáradékonyság válaszreakció^g a 12. héten				
Teljes populáció	29% (N = 76)	45% ⁱ (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^e a 12. héten				
Teljes populáció	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten – Ebben az oszlopban két guszelkumab terápiás csoportot vontak össze, mivel a betegek ugyanazt az intravénás indukciós adagolási rendet kapták a 12. hét előtt.

^b A klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150.

^c További 9 beteg a placebo csoportban és 38 beteg a 200 mg intravénás guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^d Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók vagy vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: SES-CD-pontszám $\geq$ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám $\leq$ 2.

^f A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^g A fáradékonyság válaszreakció a meghatározás szerint: a *PROMIS Fatigue Short Form 7a* kérdőív szerinti, legalább 7 pontos javulás.

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\leq$ 2.

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

18. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b	Placebo (N = 72)	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^c a 48. héten^f						
Teljes populáció	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten^f						
Teljes populáció	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.

^d Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≥ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Azokat a résztvevőket, akik a 12. héten megfeleltek az inadekvát válaszreakció kritériumainak, a 48. héten non-reszpondereknek tekintették, a terápiás karra való tekintet nélkül.

19. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten						
Teljes populáció	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 48. héten^l						
Teljes populáció	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^f a 48. héten						
Teljes populáció	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Klinikai remisszió^g a 48. héten						
Teljes populáció	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^h a 48. héten^l						
Teljes populáció	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Tartós klinikai remisszióⁱ a 48. héten						
Teljes populáció	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)

PRO-2 remisszió^j a 48. héten

Teljes populáció	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

^a 6 mg/ttkg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^f Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^g A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

^h A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.

ⁱ A tartós klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 az összes vizit $\geq 80\%$ -ára vonatkozóan, a 12. hét és a 48. hét között (a 10 vizitből legalább 8), amelynek tartalmaznia kell a 48. hetet is.

^j A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^k $p < 0,05$

^l A 48. heti válaszreakciókat a 12. héten adott klinikai válaszreakcióra való tekintet nélkül értékelték.

20. táblázat: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció → 90 mg q8w, subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció → 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab, intravénás indukció → 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten			
Teljes populáció	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Endoszkópos válaszreakció^g a 48. héten			
Teljes populáció	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Endoszkópos remisszió^h a 48. héten			
Teljes populáció	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Klinikai remisszióⁱ a 48. héten			
Teljes populáció	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

^a 6 mg/ttkg usztekimumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekimumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e További 14 beteg az usztekimumab-csoportban, 21 beteg a 4 hetente 200 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban és 17 beteg a 8 hetente 100 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^f Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^g Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

ⁱ A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

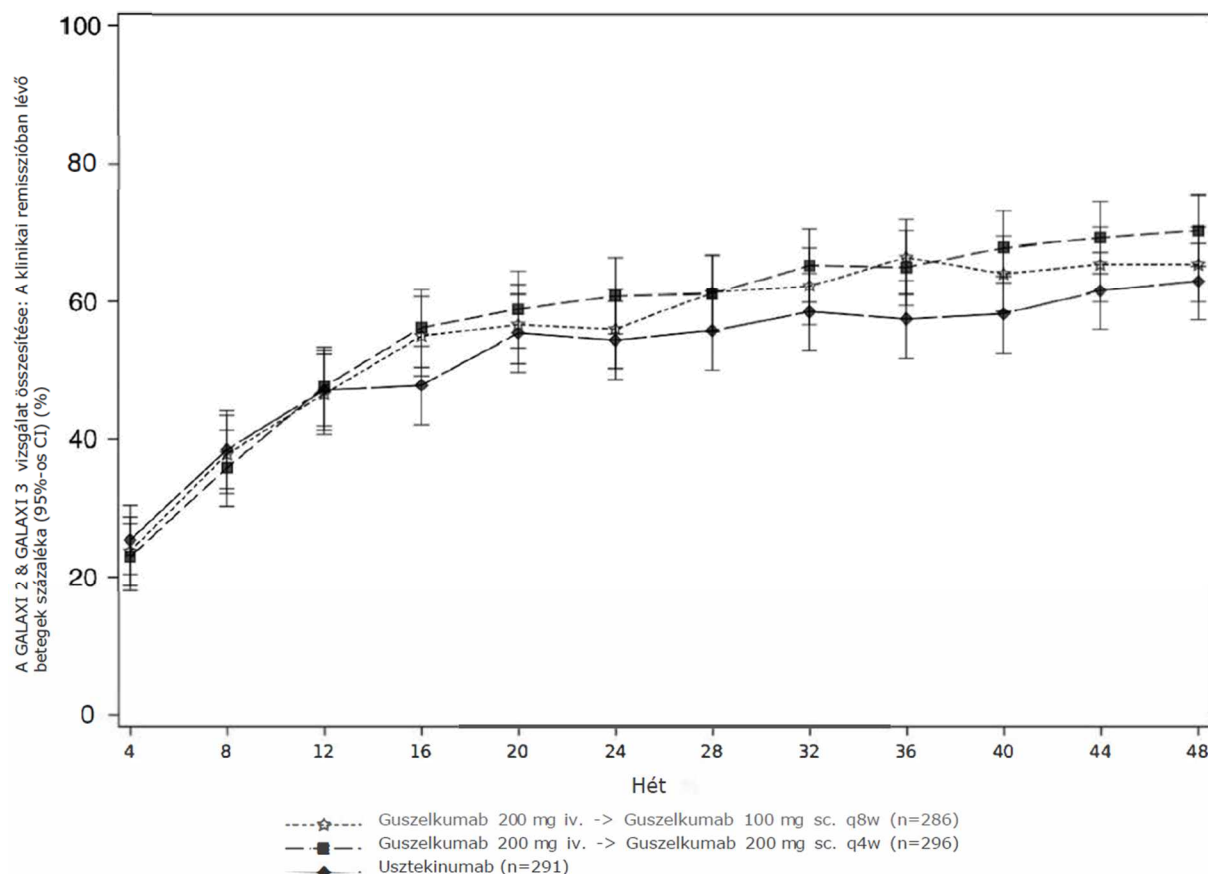
A GALAXI 2 és a GALAXI 3 vizsgálatokban következetesen igazolták a guselkumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól és a testtömegtől.

A GALAXI III. fázisú vizsgálatok összesített szubpopulációs analíziseiben az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknek további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guselkumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg-os subcutan fenntartó adagolási renddel. Klinikailag jelentős különbséget figyeltek meg a két guselkumab dóziscsoportban azok között a betegek között, akiknek a CRP-szintje > 5 mg/l volt az indukció befejezése után, a következő végpontok tekintetében: klinikai remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 54,1%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 71,0%); endoszkópos válaszreakció a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 36,5%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 50,5%); és PRO-2 remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 51,8%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 61,7%).

Klinikai remisszió az idő múlásával

A CDAI-pontszámokat minden egyes betegvizit alkalmával dokumentálták. A klinikai remisszióban lévő betegek arányát a 48 hét alatt, a 10. ábra mutatja be.

10. ábra: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 48 hét alatt



Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A kiindulási értékhez viszonyított, nagyobb mértékű javulás volt észlelhető a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban az IBDQ összpontszámmal mért, gyulladásos bélbetegségnél (IBD) specifikus életminőség tekintetében, mint a placebo esetén. A javulás 48 héten keresztül fennmaradt mindkét vizsgálatban.

GRAVITI

A III. fázisú GRAVITI vizsgálatban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség meghatározása a következő volt: a CDAI-pontszám ≥ 220 és ≤ 450 és a CD (SES-CD) ≥ 6 (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknél), és a napi átlagos SF ≥ 4 vagy a napi átlagos AP-pontszám ≥ 2 .

A GRAVITI vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placebóra. A placebocsoportban minden olyan beteg, aki megfelelt a mentő kezelés kritériumainak, 400 mg guszelkumab subcutan indukciós adagolást kapott a 16., a 20. és a 24. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett.

Összesen 347 beteget értékelték. A betegek medián életkora 36 év volt (tartomány: 18–83 év), 58,5%-uk volt férfi, és 66%-uk volt fehér bőrűként, 21,9%-uk ázsiaiaként és 2,6%-uk fekete bőrűként azonosított.

A GRAVITI vizsgálatban a betegek 46,4%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, 46,4%-uk nem kapott korábban biológiai terápiát, és 7,2%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 29,7%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 28,5%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontok eredményeinek placebóval történő összehasonlítását a 12. héten, a 21. táblázat mutatja be.

21. táblázat: A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten a társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	Placebo	Guszelkumab 400 mg subcutan injekció ^a
Társprimer hatásossági végpontok		
Klinikai remisszió^b a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Endoszkópos válaszreakció^f a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Fontos másodlagos hatásossági végpontok		
Klinikai válaszreakció^g a 12. héten		
Teljes populáció	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
PRO-2 remisszió^h a 12. héten		
Teljes populáció	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a 400 mg guszelkumab subcutan a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b Klinikai remisszió: CDAI-pontszám < 150

^c p < 0,001

^d További 8 beteg a placebocsoportban és 17 beteg a subcutan 400 mg guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^e Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^f Endoszkópos válaszreakció: a SES-CD pontszám $\geq$ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve.

^g Klinikai válaszreakció: a CDAI-pontszám $\geq$ 100 pontos csökkenése a vizsgálat megkezdésétől kezdve vagy a CDAI-pontszám < 150.

^h PRO-2 remisszió: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

A 24. héten a 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el klinikai remissziót, szemben a placebóval kezelt betegekkel (sorrendben 60,9% és 58,3% vs. 21,4%, a p-érték mindkét esetben < 0,001). A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 60%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 66,1%-a ért el klinikai remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 44,3%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 51,3%-a ért el endoszkópos remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten és a 24 héten az IBDQ összpontszámmal mért, IBD-nél specifikus életminőség placebohoz viszonyított, klinikailag jelentős javulását figyelték meg.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a guszelkumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben. A 100 mg-os előretöltött injekciós tollakat (PushPen és OnePress) nem vizsgálták gyermek- és serdülőkorú betegeknél, ezért számukra ezek alkalmazása nem javasolt (a gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információkat lásd a 4.2 pontban).

Plakkos psoriasis gyermekeknél és serdülőknél

A guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát egy multicentrikus, randomizált, kontrollként placebót és aktív biológiai összehasonlító készítményt alkalmazó vizsgálatban (PROTOSTAR) értékelték 120 olyan, 6. és betöltött 18. életév közötti, közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú beteg esetében, akik fototerápiára vagy szisztémás terápiára alkalmasak voltak, de esetükben a fototerápia és/vagy a topikális terápiák nem biztosítottak megfelelő betegségkontrollt. A PROTOSTAR vizsgálat két részből állt. Az 1. rész egy 16 hetes randomizált, kontrollként placebót és aktív biológiai összehasonlító készítményt alkalmazó időszakból állt, amit egy kontrollt nem alkalmazó időszak követett az 52. hétig, amelyben a guszelkumab-kezelést vagy abbahagyták majd újra kezdték, vagy először kezdték el azt alkalmazni. A 2. rész egy nyílt elrendezésű guszelkumab karból állt, amely az 52. hétig tartott.

A beválasztott betegek IGA-pontszáma ≥ 3 volt a teljes betegség súlyosságát mérő 5 pontos skálán, a PASI értéke ≥ 12 , a minimum érintett BSA $\geq 10\%$ volt, és az alábbiak közül legalább egynek megfeleltek: 1) nagyon vastag laesiók, 2) az arc, a nemi szervek vagy a kéz/láb klinikailag releváns érintettsége, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$, vagy 5) IGA = 4. A guttált, erythrodermás vagy pustularis psoriasisban szenvedő alanyokat kizárták.

Az 1. részben 92 olyan, a 6. és betöltött 18. életév közötti beteget randomizáltak, akik a 0., 4. és 12. héten subcutan injekcióban kaptak vagy guszelkumabot (N = 41) vagy placebót (N = 25), vagy hetente aktív biológiai komparátort (N = 26). A 2. részben további 28 olyan, a 12. és a betöltött 18. életév közötti gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a vizsgálatba, akik a 0. és 4. héten, majd azt követően 8 hetente kaptak guszelkumabot subcutan injekcióban. A guszelkumab-csoportban a 70 kg alatti testtömegű betegek 1,3 mg/ttkg-ot kaptak a 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal, a 70 kg vagy annál nagyobb testtömegű betegek pedig 100 mg-ot kaptak előretöltött fecskendővel.

Az elsődleges társvégpontok a következők voltak: a PASI 75 választ elérő betegek aránya, valamint a „tisztá” vagy „minimális” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0/1) elérő betegek aránya a 16. héten. A másodlagos végpontok a következők voltak: azon betegek aránya, akik PASI 90 választ, „tisztá” bőrtüneteknek megfelelő IGA-pontszámot (IGA 0), PASI 100 választ értek el a 16. héten.

A klinikai vizsgálat kontrolllos részében részt vevő 92 beteg esetében a kiindulási demográfiai jellemzők általában összehasonlíthatóak voltak a kezelési csoportok között. Összességében, több mint 55% férfi volt, 85% fehér bőrű, az átlagos testtömeg körülbelül 57,3 kg, az átlagos életkor pedig 12,9 év volt úgy, hogy a betegek 33%-a volt 12 év alatti.

A betegség kiindulási jellemzői általánosságban összevethetőek voltak a kezelési csoportokban: a BSA kiindulási mediánértéke 20% volt, a PASI-pontszám kiindulási mediánja körülbelül 17 volt, a kiindulási IGA-pontszám a betegek 20%-ánál (placebo) és 24%-ánál (guszelkumab) minősült súlyosnak, és a betegek 3,3%-ánál szerepelt az anamnézisben arthritis psoriatica.

Teljes bőrbetegség

A guszelkumab-kezelés hatására szignifikánsan javult a betegségaktivitás mértéke a placebohoz viszonyítva a 16. hétre. A vizsgálati végpontokra vonatkozó legfontosabb hatásossági eredményeket az alábbi, 22. táblázat mutatja.

22. táblázat: A PROTOSTAR vizsgálat 16. hetében mért végpontok összefoglalása

	Placebo (N = 25)	Guszelkumab (N = 41)	p-érték
IGA-pontszám 0 (tiszt) vagy 1 (minimális), N (%)	4 (16,0%)	27 (65,9%)	<0,001
IGA-pontszám 0 (tiszt), N (%)	1 (4,0%)	16 (39,0%)	0,004
PASI 75 válasz, N (%)	5 (20,0%)	31 (75,6%)	<0,001
PASI 90 válasz, N (%)	4 (16,0%)	23 (56,1%)	0,003
PASI 100 válasz, N (%)	0	14 (34,1%)	0,002
A CDLQI változása a kiindulási értékhez képest, LS Mean (95%-os CI) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	<0,001

CDLQI: Gyermekek bőrgyógyászati életminőségi indexe (Children's Dermatology Life Quality Index)

^a LS (*least square*) Mean: legkisebb négyzetes becslés átlaga

A PROTOSTAR vizsgálat 1. részében szereplő 16 hetes placebokontrollos időszak után kivonták a kezelésből azokat a guszelkumab-kezelésben részesülő betegeket, akik a 16. héten elérték a PASI 90-et. A PASI 90 válasz megszűnését már 12 héttel a guszelkumab-kezelés abbahagyása után észlelték, a PASI 90 válasz megszűnéséig eltelt medián időtartam megközelítőleg 24 hét volt. A 16. hétre a PASI 90 választ el nem érő, guszelkumab-kezelésben részesült betegek közül a további 32 hétig folytatólagosan guszelkumab-kezelést kapó betegek 72,2%-a adott PASI 75 választ az 52. héten, 61,1%-uk pedig PASI 90 választ ért el az 52. héten.

Azok közül a 0. héten placebóra randomizált betegek közül, akik a 16. héten nem érték el a PASI 90 választ, és áttáltak a guszelkumab-kezelésre, 95,0%-uk érte el a PASI 75, illetve 65,0%-uk a PASI 90 választ az 52. héten.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyszeri 100 mg-os subcutan injekció egészséges vizsgálati alanyoknak történt adása után a guszelkumab $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ -es ($\pm$ SD) maximális szérumkoncentrációt (C_{max}) ért el az adagolást követően megközelítőleg 5,5 nappal. Becslések szerint a guszelkumab abszolút biohasznosulása egy egyszeri 100 mg-os subcutan injekció beadása után megközelítőleg 49% volt egészséges vizsgálati alanyoknál.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a guszelkumab a 20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt, 100 mg guszelkumab 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő subcutan beadását követően. A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos ($\pm$ SD) szérum guszelkumab völgykoncentráció két III. fázisú vizsgálatban a plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ és $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$ volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél hasonlóak voltak a psoriasisos betegeknél észleltekhöz. 100 mg guszelkumab a 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő, subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérum völgykoncentrációja szintén megközelítőleg 1,2 mikrogramm/ml volt. 100 mg guszelkumab 4 hetenkénti subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérum völgykoncentrációja megközelítőleg 3,8 $\mu\text{g/ml}$ volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak a colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. A javasolt intravénás indukciós adagolási rend szerint a 0., a

4. és 8. héten alkalmazott 200 mg guszelkumab beadása után a guszelkumab átlagos szérumszúcskoncentrációja a 8. héten 68,27 µg/ml volt a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, és 70,5 µg/ml a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

A javasolt, 0., 4. és 8. héten adott 400 mg-os guszelkumab subcutan indukciós adagolási rend után a guszelkumab átlagos szérumszúcskoncentrációját a 8. héten 28,8 µg/ml-re becsülték a colitis ulcerosás betegeknél, valamint 27,7 µg/ml-re becsülték a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. A javasolt indukciós adagolási rend után a teljes szisztémás expozíció (AUC) hasonló volt a subcutan és az intravénás indukciót követően.

Colitis ulcerosában szenvedő betegeknél a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszúcskoncentrációja a 8 hetenként 100 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően megközelítőleg 1,4 µg/ml, a 4 hetenként 200 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően pedig megközelítőleg 10,7 µg/ml volt.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a 8 hetenként 100 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után az átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszúcskoncentráció 1,2 µg/ml, míg a 4 hetenként 200 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után 10,1 µg/ml volt.

Eloszlás

Egészséges vizsgálati alanyoknak történő egyszeri intravénás adás után a terminális fázis alatti átlagos eloszlási térfogat (V_z) megközelítőleg a 7 és 10 liter közötti tartományba esett a vizsgálatokban.

Biotranszformáció

A guszelkumab pontos metabolizálódási útvonalát nem határozták meg. Mint humán IgG monoklonális antitest, a guszelkumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-ekkel azonos módon, várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Elimináció

Egészséges vizsgálati alanyoknál egyszeri intravénás adagolás után az átlagos szisztémás clearance (CL) 0,288–0,479 l/nap tartományba esett a vizsgálatokban. A guszelkumab átlagos felezési ideje ($T_{1/2}$) megközelítőleg 17 nap volt egészséges vizsgálati alanyoknál, és körülbelül 15–18 nap plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a vizsgálatokban, és körülbelül 17 nap a colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az AZA, a 6-MP, a *per os* adott kortikoszteroidok és a szokásos szintetikus DMARD-ok, mint például az MTX egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab clearance-ét.

Linearitás/nonlinearitás

A guszelkumab szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) a 10–300 mg egyszeri subcutan injekciók adása után egészséges vizsgálati alanyoknál vagy plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a guszelkumab szérumszúcskoncentrációi a dózissal megközelítőleg arányosak voltak az intravénás alkalmazást követően.

Gyermekek és serdülők

A közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő, 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós tollal vagy 100 mg-os előretöltött fecskendővel subcutan beadott, guszelkumabbal kezelt 6. és betöltött 18. életév közötti gyermek- és serdülőkorú betegeknél (lásd 4.2 pont) a guszelkumab a 20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumszúcskoncentrációt, amely a felnőtteknél megfigyelt tartományon belül volt.

A javasolt adagolási rend a felnőttekéhez hasonló, előre jelzett guszelkumab-expozíciót eredményez a szérumban a plakkos psoriasisban szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegek teljes testtömeg-tartományában.

Idősek

Idős betegekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, plakkos psoriasisban szenvedő, 1384 beteg közül összesen 70 volt 65 éves vagy idősebb, és 4 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumab expozíciónak kitett, arthritis psoriaticában szenvedő, 746 beteg közül összesen 38 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és nem volt 75 éves vagy idősebb beteg. A II./III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, colitis ulcerosában szenvedő 859 beteg közül összesen 52 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 9 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, Crohn-betegségben szenvedő, 1009 beteg közül összesen 39 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 5 beteg volt 75 éves vagy idősebb.

A plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a legalább 65 éves betegeknek nem volt a becsült CL/F-ben észlelhető, nyilvánvaló változás a 65 évnél fiatalabb betegekhez képest, ami arra utal, hogy az idős betegeknek a dózis módosítása nem szükséges.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek specifikus vizsgálatot a vese- vagy májkárosodásnak a guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatása meghatározására. Az intakt guszelkumabnak, ami egy IgG típusú monoklonális antitest, renalis eliminációja várhatóan alacsony, és csekély jelentőségű. Ehhez hasonlóan, a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja az IgG típusú monoklonális antitest guszelkumab clearance-ét, ami főként intracelluláris katabolizmuson keresztül eliminálódik. A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a kreatinin-clearance vagy a májfunkció nem gyakorolt jelentős hatást a guszelkumab clearance-ére.

Testtömeg

A guszelkumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömeg növekedésével együtt növekszik, ugyanakkor a megfigyelt klinikai vizsgálati adatok azt mutatják, hogy a dózis testtömeg szerinti módosítása nem indokolt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukciós-, pre- és posztnatalis fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a guszelkumab intravénás és subcutan alkalmazási módokat mellett jól tolerálható volt. A majmoknak adott hetenkénti 50 mg/kg-os subcutan dózis olyan expozíciós (AUC) értékeket eredményezett, amelyek legalább 23-szorosan meghaladták az intravénásan adott 200 mg-os dózist követő maximális klinikai expozíciót. Ezenkívül a közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban vagy egy célzott cardiovascularis farmakológiai biztonságossági vizsgálatban nem észleltek káros immunotoxicitási vagy cardiovascularis farmakológiai biztonságossági hatásokat.

Nem észleltek preneoplasticus elváltozásokat a legfeljebb 24 hétig kezelt állatok kórszövetteni vizsgálatakor, vagy a 12 hetes regenerációs időszak után, amely alatt a hatóanyag kimutatható volt a

szérumban.

A guszelkumabbal mutagenitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A 28. posztnatális napon a guszelkumab nem volt kimutatható a közönséges makákók anyatejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80 (E433)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós toll a dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

1 ml oldat, brómbutil gumidugót tartalmazó előretöltött üvegfecskendőben, amely egy automatikus tűvédővel ellátott, előretöltött injekciós tollba van szerelve.

A Tremfya 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 2 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (2 db egyszeres kiszerelésű csomag) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

1 ml oldat, brómbutil gumidugót tartalmazó előretöltött üvegfecskendőben, amely egy automatikus tűvédővel ellátott, előretöltött injekciós tollba van szerelve.

A Tremfya 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 2 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (2 db egyszeres kiszerelésű csomag) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Tremfya injekció beadása előtt, a OnePress előretöltött injekciós tollnak vagy a PushPen előretöltött injekciós tollnak a hűtőszekrényből történő kivétele után, azt a dobozon belül hagyva, 30 percet várni kell, hogy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedjen. Az előretöltött injekciós tollakat nem szabad rázni!

Az alkalmazás előtt javasolt az előretöltött injekciós tollak vizuális ellenőrzése. Az oldatnak tisztának, színtelennek vagy enyhén sárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. A Tremfya nem alkalmazható, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz.

Minden egyes csomagolásban megtalálható egy, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztató, ami részletesen leírja az előretöltött injekciós toll előkészítését és alkalmazását.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/17/1234/002	1 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1234/003	2 előretöltött injekciós toll

Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/17/1234/010	1 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1234/011	2 előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban, előretöltött fecskendőnként.

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban, előretöltött injekciós tollanként.

A guszelkumab teljes egészében humán immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonális antitest (mAb), amit kínaihörcsög-petefészek- (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként/előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Oldatos injekció (injekció) előretöltött injekciós tollban (PushPen)

Az oldat tiszta, színtelen vagy világossárga, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat, pH-jának célértéke 5,8 és ozmolaritása megközelítőleg 367,5 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Colitis ulcerosa

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

Crohn-betegség

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ez a gyógyszer az olyan betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete alatt alkalmazandó, amelyekben alkalmazása javallott.

Adagolás

Colitis ulcerosa

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírását.

vagy

- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó dózis (lásd 5.1 pont). A 100 mg-os dózissra vonatkozóan lásd a Tremfya 100 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Crohn-betegség

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazási előírását.

vagy

- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó adagolási rend (lásd 5.1 pont). A 100 mg-os dózissra vonatkozóan lásd a Tremfya 100 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, akkor az adagot a lehető leghamarabb be kell adni. Ezt követően az adagolást az eredetileg tervezett időpontban kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében,

és nagyon korlátozott mennyiségű az információ a 75 éves vagy annál idősebb betegekkel kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

Vese- vagy májkárosodás

A Tremfya-t ezekben a betegpopulációkban specifikusan nem vizsgálták. Általában ezeknek az állapotoknak várhatóan nincs jelentős hatása a monoklonális antitestek farmakokinetikai tulajdonságaira, ezért a dózis módosítása nem szükséges. A guszelkumab eliminációjára vonatkozó további információkat lásd az 5.2 pontban.

Gyermekek és serdülők

A Tremfya biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazható. Az injekció beadási helyei közé tartozik a hasfal, a comb, valamint a felkar hátsó felszíne. A Tremfya-t nem szabad olyan területekre beadni, ahol a bőr érzékeny, véraláfutásos, vörös, indurált, megvastagodott vagy hámlik.

A subcutan injekciózási technikát érintő megfelelő oktatás után a beteg beadhatja magának a Tremfya injekciót, ha az orvos döntése szerint ez kivitelezhető. Ugyanakkor az orvosnak gondoskodnia kell a betegek megfelelő orvosi kontrollvizsgálatáról. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy az oldat teljes mennyiségét a dobozban található, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítok” című tájékoztató szerint adja be.

A gyógyszer alkalmazás előtti elkészítésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

Klinikailag fontos, aktív fertőzések (pl. aktív tuberculosis, lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

A guszelkumab növelheti a fertőzés kockázatát. A kezelést semmilyen, klinikailag fontos, aktív fertőzésben szenvedő betegnél nem szabad elkezdni, amíg a fertőzés meg nem szűnik vagy adekvát módon kezelésre nem kerül.

A guszelkumabbal kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha klinikailag fontos krónikus vagy akut fertőzés okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek. Ha a betegnél egy klinikailag jelentős vagy súlyos fertőzés alakul ki, vagy az nem reagál a standard kezelésre, akkor a beteget szorosan monitorozni kell, és a kezelést abba kell hagyni, amíg a fertőzés meg nem szűnik.

A tuberculosis-fertőzés kezelés előtti vizsgálata

A kezelés megkezdése előtt a betegnek vizsgálni kell a tuberculosis-fertőzés (TBC) meglétét. A guszelkumabot kapó betegnek a kezelés alatt és után gondosan monitorozni kell az aktív TBC-re

utaló jeleket és tüneteket. A kezelés megkezdése előtt a TBC-ellenes kezelés is mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében látens vagy aktív TBC szerepel, és akiknél az adekvát kezelés nem bizonyítható.

Túlérzékenység

A forgalombahozatalt követően beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, beleértve az anaphylaxiát (lásd 4.8 pont). Néhány súlyos túlérzékenységi reakció több nappal a guszelkumab-kezelés után jelent meg, beleértve az urticariával és a dyspnoéval járó eseteket is. Ha súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, akkor a guszelkumab alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

A hepatikus transzaminázok szintjének emelkedése

Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a májenzimszintek emelkedésének megnövekedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg a 4 hetente guszelkumabbal kezelt betegeknél, szemben a 8 hetente guszelkumabbal vagy placebóval kezelt betegekkel (lásd 4.8 pont).

Amikor arthritis psoriaticában a guszelkumab 4 hetenkénti adását rendelik, akkor a kiindulási állapotban és ezután a betegek rutinellátása szerint a májenzimek értékelése javasolt. Ha a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT = alanin-amino-transzferáz/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT = aszpartát-amino-transzferáz/ASAT) aktivitásának emelkedését észlelik, és gyógyszer indukálta májkárosodás feltételezhető, akkor a kezelést átmenetileg meg kell szakítani, amíg ez a diagnózis kizárásra nem kerül.

Immunizáció

A kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell minden, az aktuális immunizációs irányelvek szerint szükséges immunizáció elvégzését. Az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat nem szabad alkalmazni a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Az élő vagy inaktivált kórokozót tartalmazó védőoltásokra adott válaszreakcióval kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Élő vírusokat vagy élő baktériumokat tartalmazó védőoltások beadása előtt a kezelést az utolsó adag után legalább 12 hétig ki kell hagyni, és a kezelés legkorábban a vakcináció után 2 héttel folytatható. A gyógyszert felíró orvosoknak el kell olvasniuk az adott vakcina alkalmazási előírásában az immunosuppresszív szerek vakcinációt követő, egyidejű alkalmazására vonatkozó, kiegészítő információt és útmutatást.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként/előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás a CYP450-szubsztrátokkal

Egy közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegekkel végzett I. fázisú vizsgálatban a midazolám, S-warfarin, omeprazol, dextrometorfán és koffein szisztémás expozíciójában ($C_{\max}$ és AUC_{inf}) az egyszeri adag guszelkumab adása után bekövetkező változások nem voltak klinikailag jelentősek, ami azt mutatja, hogy a guszelkumab és a különböző CYP-enzimek (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP1A2) szubsztrátjai közötti kölsönhatás nem valószínű. Nem szükséges a dózis módosítása, amikor a guszelkumabot CYP450-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmazzák.

Egyidejű immunsuppresszív kezelés vagy fototerápia

A psoriasisban végzett vizsgálatokban az immunsuppresszánsokkal, köztük a biológiai gyógyszerekkel vagy fototerápiával kombinált guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték. Az arthritis psoriaticában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy a metotrexát egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

A colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az immunmodulátorok (pl. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 12 hétig a kezelést követően.

Terhesség

A guszelkumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a vajúdas vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Tremfya alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a guszelkumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe a születés utáni első néhány napban és hamarosan alacsony koncentrációra csökken; következésképpen az anyatejjel táplált újszülöttné nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a Tremfya-kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve. A guszelkumab állati anyatejbe (közönséges makákó) történő excretiójára vonatkozó információkat lásd az 5.3 pontban.

Termékenység

A guszelkumab humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tremfya nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a légúti fertőzés volt (a colitis ulcerosás betegeknel végzett vizsgálatokban a betegek megközelítőleg 8%-ánál, a Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban a betegek 11%-ánál és a psoriasisban és az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 15%-ánál).

A Tremfya-val kezelt betegeknel az átfogó biztonságossági profil hasonló volt a psoriasisban, az arthritis psoriaticában, a colitis ulcerosában és a Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat mutatja a psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatokból, valamint a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó mellékhatásokat. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriái és gyakoriság szerint kerülnek megadásra, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

1. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések
	Nem gyakori	Herpes simplex fertőzés
	Nem gyakori	Tinea fertőzések
	Nem gyakori	Gastroenteritis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Túlérzékenység
	Ritka	Anaphylaxia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkíütés
	Nem gyakori	Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett transzamináz-aktivitás
	Nem gyakori	Csökkent neutrophilszám

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett transzamináz-aktivitás

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt a transzaminázok (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást, a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket, hypertransaminasaemiát is) emelkedett aktivitásáról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (8,6% a 4 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban és 8,3% a 8 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban), mint a placebo-csoportban (4,6%). Egy éven keresztül az emelkedett transzamináz-aktivitásról (lásd fent), mint mellékhatásról a betegek 12,9%-ánál számoltak be a 4 hetenkénti csoportban, és a betegek 11,7%-ánál a 8 hetenkénti csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok alapján a legtöbb transzaminázszint-emelkedés (GPT és GOT) a normálérték felső határának (ULN) ≤ 3 -szorosa volt. A normálérték felső határának > 3 -szorosa és ≤ 5 -szöröse közé, valamint a normálérték felső határának > 5 -szöröse fölé történő emelkedés gyakorisága alacsony volt, ami gyakrabban alakult ki a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, mint a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (2. táblázat). Súlyosság és terápiás csoport szerint hasonló gyakorisági mintázatot figyeltek meg a 2 éves III. fázisú arthritis psoriatica klinikai vizsgálat végéig.

2. táblázat: A transzamináz-aktivitás emelkedéssel bíró betegek gyakorisága a vizsgálat megkezdése után, két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban

	24 héten keresztül ^a			1 éven keresztül ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c
GPT					
> 1 ≤ 3 x ULN	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
> 3 ≤ 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%
GOT					
> 1 ≤ 3 x ULN	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
> 3 ≤ 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 placebokontrollos időszak

^b a vizsgálat megkezdésekor placebóra randomizált, majd keresztezett elrendezésben guszelkumabot kapó betegeket nem tartalmaz

^c azoknak a betegeknek a száma, akiknél a vizsgálat megkezdése után legalább egy specifikus laboratóriumi vizsgálat történt az adott időszakon belül

A psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban 1 év alatt a transzaminázszint (GPT és GOT) emelkedésének gyakorisága a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis esetén hasonló volt ahhoz, amit a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis mellett az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. Öt éven keresztül a transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága nem növekedett a guszelkumab-kezelés éveinek számával. A legtöbb transzaminázszint-emelkedés a normálérték felső határának ≤ 3-szorosa volt.

A legtöbb esetben a transzaminázok emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos indukciós periódusban (0–12. hét) emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (a betegek 1,7%-ánál), mint a placebocsoportban (a betegek 0,6%-ánál). A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 3,4%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 4,1%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 2,4%-ával.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok laboratóriumi vizsgálatai alapján a GPT- vagy a GOT-aktivitások emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt, mint amit az arthritis psoriaticában végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos periódusban (12. hét) a GPT- (a betegek < 1%-ánál) és a GOT- (a betegek < 1%-ánál) aktivitására vonatkozó normálérték felső határa 3-szorosának megfelelő vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN ≥ 3×) számoltak be a guszelkumabbal kezelt betegeknél. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban a GPT- és/vagy a GOT-aktivitására vonatkozó normálérték felső határának 3-szorosával megegyező vagy azt meghaladó emelkedéséről (ULN ≥ 3×) a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,7%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,6%-ánál számoltak

be, szemben a placebocsoport 1,9%-ával. A legtöbb esetben a transzaminázok aktivitásának emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Csökkent neutrophilszám

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (0,9%), mint a placebocsoportban (0%). Egy éven keresztül a csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról a guszelkumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál számoltak be. A legtöbb esetben a vér csökkent neutrophilszáma enyhe és átmeneti jellegű volt, nem járt fertőzéssel, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Gastroenteritis

Két III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt, a gastroenteritis gyakrabban fordult elő a guszelkumabbal kezelt csoportban (1,1%), mint a placebocsoportban (0,7%). A 264 hét alatt az összes guszelkumabbal kezelt beteg 5,8%-a jelentett gastroenteritist. A gastroenteritis mellékhatások nem voltak súlyosak, és 264 hét alatt nem vezettek a guszelkumab abbahagyásához. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt gastroenteritis arányok hasonlóak voltak a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észleltekhöz.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A két, 48 hetes III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban a guszelkumab-injekciók 0,7%-a és a placeboinjekciók 0,3%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. 264 hét alatt a guszelkumab-injekcióknak 0,4%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók fokozatukat tekintve általában enyhe – közepes erősségűek voltak; egyik sem számított súlyos mellékhatásnak, és egy vezetett a guszelkumab abbahagyásához.

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban 24 héten keresztül az injekció beadási helyén fellépő 1 vagy több reakcióról beszámoló betegek száma alacsony volt, és kissé magasabb volt a guszelkumab-csoportokban, mint a placebocsoportban: 5 (1,3%) beteg a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, 4 (1,1%) beteg a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 1 (0,3%) beteg a placebocsoportban. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokból egy beteg hagyta abba a guszelkumabot az injekció beadási helyén fellépő reakció miatt a placebokontrollos időszak alatt. Egy éven keresztül az 1 vagy több, az injekció beadási helyén fellépő reakcióról beszámoló betegek aránya 1,6% volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 2,4% volt a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban. Összességében az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt, az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal járó injekciók aránya hasonló volt a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észlelthez.

A colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú, 44 héten át tartó klinikai vizsgálatában azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 1 vagy több, guszelkumabra adott, injekció helyén észlelt reakcióról számoltak be, 7,9% volt (az injekciók 2,5%-a) a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban (a 200 mg guszelkumabot két, 100 mg-os injekcióban adták a colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú klinikai vizsgálatában), és nem volt injekció helyén észlelt reakció a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban. A legtöbb, injekció helyén észlelt reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

A Crohn-betegségben végzett II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 4,1% volt (az injekciók 0,8%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapók terápiás csoportjában, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 1,4% volt (az injekciók 0,6%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapó betegeknél, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. Általánosságban az injekció beadási helyén fellépő reakciók enyhék voltak, és egy sem volt súlyos.

Egy Crohn-betegségben végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a

guszelkumabbal kapcsolatban, 7% volt (az injekciók 1,3%-a) abban a terápiás csoportban, amelyben a betegek 400 mg subcutan indukciót kaptak, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 4,3% volt (az injekciók 0,7%-a) abban a csoportban, amelyben a betegek 400 mg guszelkumabot kaptak subcutan indukcióban, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. A legtöbb, az injekció beadási helyén fellépő reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

Immunogenitás

A guszelkumab immunogenitását egy szenzitív és gyógyszerertoleráns immunoassay-vel értékelték.

Az összesített II. fázisú és III. fázisú, psoriasisos és arthritis psoriaticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok analízisében a guszelkumabbal kezelt betegek 5%-ánál ($n = 145$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 52 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 8%-nak ($n = 12$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 0,4%-át teszi ki. Az összesített III. fázisú vizsgálatok analízisében guszelkumabbal kezelt, psoriasisos betegek körülbelül 15%-ánál alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 264 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 5%-nak voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt beteg 0,76%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek kialakulása nem járt alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A colitis ulcerosában szenvedő, intravénás indukcióval, majd subcutan fenntartó adagolási rend szerint kezelt betegeknél végzett II. és III. fázisú vizsgálatok összesített analíziseiben a guszelkumabbal legfeljebb 56 hétig kezelt betegek megközelítőleg 12%-ánál ($n = 58$) gyógyszerellenes antitestek alakultak ki. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 16%-uknak ($n = 9$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 2%-át teszi ki. Egy, colitis ulcerosában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében a 24. kezelési héttel bezárólag, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál ($n = 24$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, 13%-uknál ($n = 3$) léptek fel neutralizálónak minősülő antitestek, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 1%-ának felel meg. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok analíziseiben, ahol a betegeket intravénás indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 5%-ánál ($n = 30$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 7%-nak ($n = 2$) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 0,3%-át teszi ki. Egy Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál ($n = 24$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Ezek közül a betegek közül 13%-nak ($n = 3$) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 1%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A guszelkumabot intravénásan legfeljebb 1200 mg-os dózisban, valamint subcutan legfeljebb 400 mg-os dózisban, egyszeri adagolás mellett alkalmazták egy vizit alkalmával a klinikai vizsgálatok során, úgy hogy dóziskorlátozó toxicitás nem lépett fel. Túladagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jel vagy tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC16.

Hatásmechanizmus

A guszelkumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest (mAb), ami az antigénkötő helyen nagy specificitással és affinitással, szelektív módon kötődik az interleukin 23 (IL-23) proteinhez. Az IL-23 egy citokin, ami szerepet játszik a gyulladásos reakciókban és az immunválaszban. A guszelkumab blokkolja az IL-23 receptorához való kötődését, ezáltal gátolja a sejten belüli IL-23-dependens jelátviteli folyamatokat és a proinflammatorikus citokinek felszabadulását.

Az IL-23 szintje a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrében emelkedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az IL-23-szint a vastagbél szöveteiben emelkedett. *In vitro* modellekben kimutatták, hogy a guszelkumab azáltal gátolja az IL-23 biológiai aktivitását, hogy blokkolja a sejt felszíni IL-23-receptorral való kölcsönhatását, megszakítja az IL-23 által mediált szignalizációt, aktivációt és citokinkaskadót. A guszelkumab plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben a klinikai hatását az IL-23 citokin útvonal blokkolásán keresztül fejti ki.

Kimutatták, hogy psoriasisban, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben az IL-23 legfőbb forrásai a gyulladt szövetekben lévő, Fc-gamma receptor-1-et (CD64) expresszáló myeloid sejtek. Igazolták, hogy a guszelkumab *in vitro* blokkolja az IL-23-at, és kötődik a CD64-hez. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a guszelkumab a gyulladás celluláris forrásánál képes neutralizálni az IL-23-at.

Farmakodinámiás hatások

Egy I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés az IL-23/Th17 útvonal gének és a psoriasis-asszociált génexpressziós profilok csökkent expresszióját eredményezte, amint azt a kiindulási eredményekhez képest a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrlézióinak biopsziáiból nyert mRNS analízisei mutatták a 12. héten. Ugyanebben az I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés a psoriasis hisztológiai eredményeinek javulását is eredményezte a 12. héten, beleértve az epidermis vastagságának és a T-sejt sűrűségnek a csökkenését is. Emellett a II. fázisú és III. fázisú, plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban a szérum IL-17A, IL-17F és IL-22 szintjének placebohoz viszonyított csökkenését észlelték a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Ezek az eredmények konzisztensek a guszelkumab-kezelés mellett plakkos psoriasis esetén megfigyelt kedvező klinikai hatással.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél a III. fázisú vizsgálatokban a vizsgálat megkezdésekor az akut fázis fehérje C-reaktív protein szérumszintje, a szérum amyloid A és IL-6, valamint a Th17 effektor citokin IL-17A, IL-17F és IL-22 szérumszintje emelkedett volt. A guszelkumab a kezelés elkezdését követő 4 héten belül csökkentette ezeknek a fehérjéknek a szintjét. A guszelkumab a 24. hétre a kiindulási értékhez, valamint a placebohoz képest is tovább csökkentette ezeknek a proteineknek a szintjét.

A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a guszelkumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a C-reaktív protein (CRP) és a faecalis kalprotektin csökkenéséhez vezetett az indukció 12. hetére, ami aztán a fenntartó kezelés egy éve alatt is fennmaradt. Az IL-17A, az IL-22 és az IFN γ protein szérumszintjei már a 4. héten csökkentek, és a csökkenés folytatódott a 12 hetes indukció ideje alatt is. A guszelkumab a vastagbélnyálkahártya-biopsziák IL-17A-, IL-22- és IFN γ -RNS-szintjeit szintén csökkentette a 12. hétre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Colitis ulcerosa

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (QUASAR intravénás indukciós vizsgálat, QUASAR fenntartó kezeléssel végzett vizsgálat és ASTRO subcutan indukciós vizsgálat) olyan közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak a kortikoszteroidokra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-merkaptopurin [6-MP]), a biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), egy Janus-kináz- (JAK-) inhibitorra, és/vagy szfingozin-1-foszfátreceptor-modulátorokra (S1PRM), amelyek csak az ASTRO vizsgálat tekintetében értelmezhetők, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre. Emellett a guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, II.b fázisú, az indukciós dózist kereső vizsgálatban értékelték (az indukciós dózis tartományát meghatározó QUASAR vizsgálat), amelybe hasonló, colitis ulcerosában szenvedő betegpopulációt vontak be, mint a III. fázisú indukciós vizsgálatba.

A betegségaktivitást a módosított Mayo-pontszámmal (*modified Mayo score* – mMS), egy 3 komponensű Mayo-pontszámmal (0–9) mérték, ami a következő alpontszámok összességéből állt (minden egyes alpontszám 0 és 3 közé esett): székletürítési gyakoriság alpontszám (*stool frequency subscore* – SFS), rectalis vérzés alpontszám (*rectal bleeding subscore* – RBS) és a központilag értékelt endoszkópia vizsgálati eredményének alpontszáma (*endoscopy subscore* – ES). A közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosa mMS pontszámát 5 és 9 közöttinek határozták meg, az RBS ≥ 1 , és az ES = 2 (jelentős erythema, hiányzó vascularis mintázat, nyálkahártya-sérülékenység és/vagy erosiók határozzák meg) vagy az ES = 3 volt (spontán vérzés és kifelélyesedés határozza meg).

Indukciós vizsgálat (induction study – IS): QUASAR IS

A QUASAR IS indukciós vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy 200 mg guszelkumabra vagy placebóra, amit intravénás infúzióban adtak a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten. Összesen 701 beteg eredményeit értékelték. A vizsgálat megkezdésekor a medián mMS 7 volt, a betegek 35,5%-ánál a kiindulási mMS 5–6 volt, 64,5%-uknál pedig az mMS 7–9 volt, továbbá a betegek 67,9%-ánál a kiindulási ES 3 volt. A medián életkor 39 év volt (tartomány: 18–79 év), 43,1%-uk volt nő, 72,5%-uk volt fehér bőrű, 21,4%-uk ázsiai és 1%-uk fekete bőrű.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, MTX, 6-MP, AZA és/vagy *per os* kortikoszteroidok stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 72,5%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,8%-a kapott immunmodulátorokat (MTX, 6-MP vagy AZA), és a betegek 43,1%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák és JAK-inhibitorok nem voltak megengedettek.

Összesen a betegek 49,1%-ánál legalább egy biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor korábban már sikertelennek bizonyult. Ezen betegek 87,5%-ánál korábban sikertelen volt egy TNF-blokkoló, 54,1%-ánál a vedolizumab és 18%-ánál egy JAK-inhibitor, míg 47,4%-uknál sikertelen volt 2 vagy több ezek közül a kezelések közül. Összesen a betegek 48,4%-a nem kapott korábban biológiai terápiát és JAK-inhibitor, míg 2,6%-uk kapott biológiai terápiát vagy JAK-inhibitor, amivel a kezelés nem volt sikertelen.

Az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyásra

vonatkozó válaszreakció és az IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti remisszió (3. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

3. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya, a QUASAR IS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 200 mg, intravénás indukció ^a %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)
Klinikai remisszió^b			
Teljes populáció	8% (N = 280)	23% (N = 421)	15% (10%; 20%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	12% (N = 137)	32% (N = 202)	20% (12%; 28%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 14%)
Tüneti remisszió^f			
Teljes populáció	21% (N = 280)	50% (N = 421)	29% (23%; 36%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	26% (N = 137)	60% (N = 202)	34% (24%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	14% (N = 136)	38% (N = 208)	24% (16%; 33%)
Endoszkópos gyógyulás^g			
Teljes populáció	11% (N = 280)	27% (N = 421)	16% (10%; 21%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	17% (N = 137)	38% (N = 202)	21% (12%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	5% (N = 136)	15% (N = 208)	10% (4%; 16%)
Klinikai válaszreakció^h			
Teljes populáció	28% (N = 280)	62% (N = 421)	34% (27%; 41%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	35% (N = 137)	71% (N = 202)	36% (26%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	20% (N = 136)	51% (N = 208)	32% (22%; 41%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	8% (N = 280)	24% (N = 421)	16% (11%; 21%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	11% (N = 137)	33% (N = 202)	22% (13%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 15%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^j			
Teljes populáció	21% (N = 280)	41% (N = 421)	20% (13%; 26%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	29% (N = 137)	42% (N = 202)	12% (2%; 23%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	13% (N = 136)	38% (N = 208)	25% (17%; 34%)

IBDQ remisszió ^k			
Teljes populáció	30% (N = 280)	51% (N = 421)	22% (15%; 29%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	34% (N = 137)	62% (N = 202)	28% (18%; 38%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	24% (N = 136)	39% (N = 208)	15% (5%; 25%)

^a Intravénás indukcióként 200 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten.

^b A székletürítési gyakoriság alponentszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alponentszám 0, és az endoszkópos alponentszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül.

^c $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján (a stratifikációs tényezőkre korrigálva: biológiai terápiára és/vagy JAK-inhibitor-kezelésre vonatkozó sikertelenségi státusz, és kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása a vizsgálat megkezdésekor).

^d További 7 beteg a placebo csoportban és 11 beteg a guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát vagy JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.

^e Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus–kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.

^f A székletürítési gyakoriság alponentszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alponentszám 0.

^g Az endoszkópos alponentszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.

^h A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alponentszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alponentszám: 0 vagy 1.

ⁱ A hisztológiai gyógyulás [neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyógyulás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.

^j A fáradékonyságot a 7.a számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.

^k A gyulladásos bélbetegség kérdőív (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti összpontszám ≥ 170 .

A QUASAR IS és az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatba szintén bevontak 48 olyan beteget, akiknek a kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az RBS ≥ 1 . Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási mMs = 4 volt, a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásossága, amit a 12. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyógyulással mértek, hasonló volt a közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedők teljes populációjáéval.

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponentszámok

A guszelkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponentszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, és ezek tovább csökkentek a 12. hétig.

Fenntartó kezeléssel (maintenance study – MS) végzett vizsgálat: QUASAR MS

A QUASAR MS 568, olyan beteget értékelt, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban. A QUASAR MS-ben ezeket a betegeket úgy randomizálták, hogy subcutan fenntartó kezelési protokollként vagy 8 hetenként 100 mg guszelkumabot vagy 4 hetenként 200 mg guszelkumabot vagy placebót kaptak, 44 héten keresztül.

Az elsődleges végpont a 44. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 44. héten a másodlagos végpontok közé tartozott többek között a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció és az IBDQ szerinti remisszió (4. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 44. héten mindkét, guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebo esetén.

4. táblázat: A hatásossági végpontokat a 44. héten elérő betegek aránya, a QUASAR MS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 100 mg q8w subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 200 mg q4w subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^c					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	45% (N = 188)	50% (N = 190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	58% (N = 96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Tüneti remisszió ^h					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	70% (N = 188)	69% (N = 190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	46% (N = 108)	74% (N = 105)	76% (N = 96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	24% (N = 75)	65% (N = 77)	60% (N = 88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió ⁱ					
Teljes populáció ^d	18% (N = 190)	45% (N = 188)	49% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	7% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoszkópos gyógyulás ^j					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	49% (N = 188)	52% (N = 190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	53% (N = 105)	59% (N = 96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	45% (N = 77)	42% (N = 88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás ^k					
Teljes populáció ^d	17% (N = 190)	44% (N = 188)	48% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	23% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	38% (N = 77)	39% (N = 88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinikai válaszreakció^l					
Teljes populáció ^d	43% (N = 190)	78% (N = 188)	75% (N = 190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	54% (N = 108)	83% (N = 105)	81% (N = 96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	28% (N = 75)	70% (N = 77)	67% (N = 88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Fenntartott klinikai remisszió a 44. héten azoknál a betegeknél, akik klinikai remissziót értek el 12 héttel az indukció után					
Teljes populáció ^q	34% (N = 59)	61% (N = 66)	72% (N = 69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^r	34% (N = 41)	65% (N = 43)	79% (N = 48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	27% (N = 15)	60% (N = 20)	56% (N = 18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Endoszkópos normalizálódás^a					
Teljes populáció ^d	15% (N = 190)	35% (N = 188)	34% (N = 190)	18% (10%; 27%) ^e	17% (9%; 25%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	20% (N = 108)	38% (N = 105)	42% (N = 96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	31% (N = 77)	24% (N = 88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^o					
Teljes populáció ^d	29% (N = 190)	51% (N = 188)	43% (N = 190)	20% (11%; 29%) ^e	13% (3%; 22%) ^m
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	36% (N = 108)	51% (N = 105)	53% (N = 96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	47% (N = 77)	32% (N = 88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
IBDQ szerinti remisszió^p					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	64% (N = 188)	64% (N = 190)	26% (17%; 36%) ^e	26% (16%; 35%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	49% (N = 108)	68% (N = 105)	74% (N = 96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	58% (N = 77)	53% (N = 88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)
--	--------------	--------------	--------------	-------------------	-------------------

- ^a 100 mg guszelkumab, subcutan injekció formájában, 8 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.
- ^b 200 mg guszelkumab, subcutan injekció formájában, 4 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.
- ^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül.
- ^d Olyan betegek, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.
- ^e $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.
- ^f További 7 beteg a placebo csoportban, 6 beteg a 100 mg guszelkumabot kapó csoportban és 6 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, de ezek nem voltak sikertelenek.
- ^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus-kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.
- ^h A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alpontszám 0.
- ⁱ Nem igényel semmilyen kortikoszteroid-kezelést legalább 8 héttel a 44. hét előtt, és a 44. héten megfelel a klinikai remisszió kritériumainak is.
- ^j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.
- ^k A hisztológiai gyógyulás [neutrophil infiltratio a crypták < 5%-ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyógyulás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.
- ^l A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.
- ^m $p < 0,01$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.
- ⁿ Az endoszkópos alpontszám 0.
- ^o A fáradékonyságot a 7.a számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót az indukciós kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.
- ^p A gyulladásos bélbetegség kérdőív szerinti összpontszám ≥ 170 .
- ^q Olyan betegek, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai remissziót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban, vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.
- ^r További 3 beteg a placebo csoportban, 3 beteg a 100 mg guszelkumabot kapó csoportban és 3 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.

A QUASAR IS és QUASAR MS vizsgálatokban következetesen igazolták a guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól, testtömegtől és a korábbi biológiai terápiával vagy JAK-inhibitorral végzett kezeléstől.

A QUASAR MS vizsgálatban az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknél további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guszelkumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg subcutan adagolással. A kétféle guszelkumab-dózist kapó csoport között $> 15\%$ -os, klinikailag jelentős számbeli különbségeket figyeltek meg a 44. héten a következő végpontokra vonatkozóan azoknál a betegeknél, akiknek a CRP-szintje > 3 mg/l volt az indukciós adagolás befejezése után: klinikai remisszió (200 mg q4w: 48%, illetve 100 mg q8w: 30%), a klinikai remisszió fenntartása (200 mg q4w: 88%, illetve 100 mg q8w: 50%), a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 30%), endoszkópos gyógyulás (200 mg q4w: 52%, illetve 100 mg q8w: 35%), valamint hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 29%).

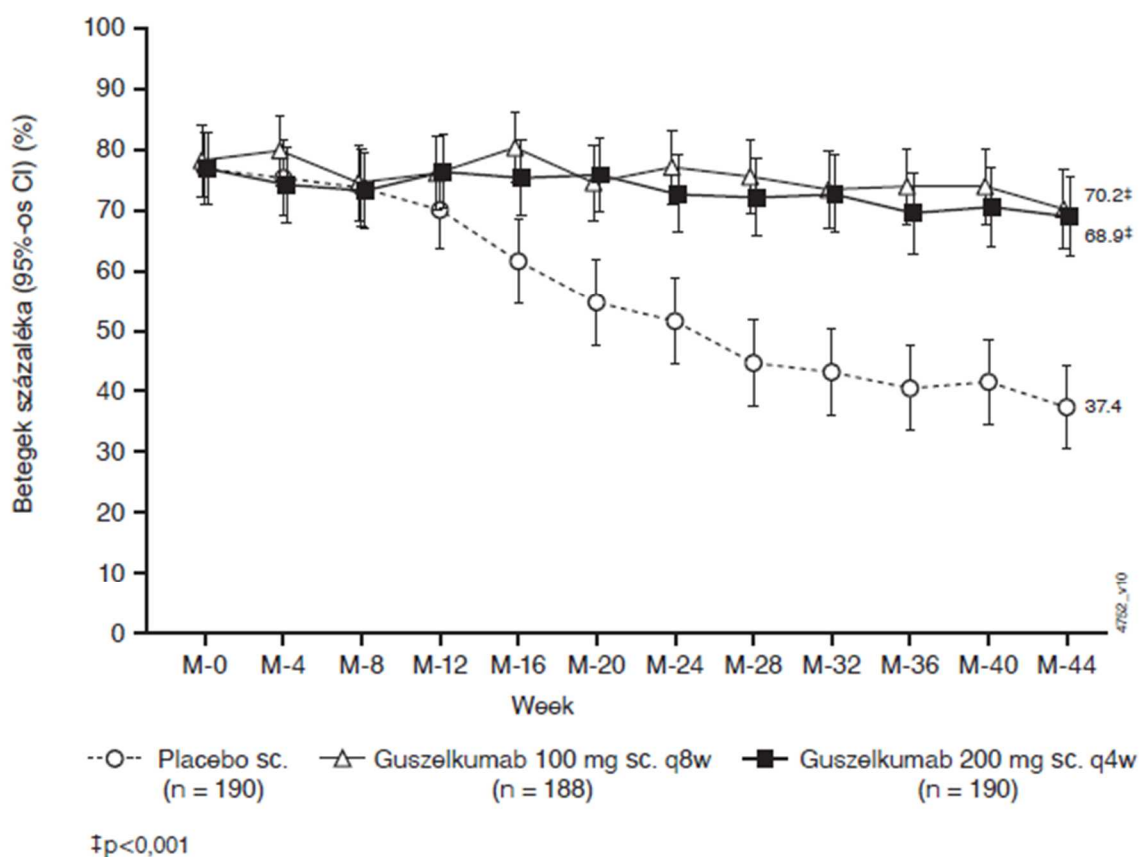
A QUASAR MS vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akiknek az indukciós kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az RBS ≥ 1 , és akik klinikai válaszreakciót értek el 12 héttel a guszelkumab intravénás adása után a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban. Ezeknél a betegeknél a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásossága, amit a 44. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyógyulással mértek, hasonló volt a teljes populációéval.

Tüneti remisszió az idő függvényében

A QUASAR MS vizsgálatban a tüneti remisszió, amit 0-s vagy 1-es, az indukciós kiindulási értéket meg nem haladó székletürítési gyakoriság alpontszámmal, és 0-s rectalis vérzés alpontszámmal

definiáltak, fennmaradt 44 héten keresztül mindkét guszelkumab kezelési csoportban, miközben a placebo csoportban csökkenést figyeltek meg (1. ábra):

1. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 44 hét során, a QUASAR MS vizsgálatban



A guszelkumab kiterjesztett kezelésre reagálók a 24. héten

Azok a guszelkumabbal kezelt betegek, akik nem mutattak klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak a 12., a 16. és a 20. héten. A QUASAR IS vizsgálatban 120, olyan guszelkumabbal kezelt beteg közül, aki nem mutatott klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 66 (55%) beteg ért el klinikai válaszreakciót a 24. héten. A 24. héten guszelkumabra reagáló betegek beléptek a QUASAR MS vizsgálatba, és 4 hetenként 200 mg guszelkumabot kaptak subcutan. A QUASAR MS vizsgálat 44. hetében 123 beteg közül 83-nál (67%) maradt fenn a klinikai válaszreakció, és a 123 beteg közül 37 (30%) ért el klinikai remissziót.

A hatásosság visszanyerése a guszelkumabra adott válasz elvesztése után

Tizenkilenc olyan, 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó beteg esetében, akiknél a válaszreakció elsődleges elvesztését tapasztalták (10%) a QUASAR MS vizsgálat 8. és 32. hete között, vak elrendezésben, 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak, és ezek közül a betegek közül 11 (58%) ért el tüneti válaszreakciót, míg 5 beteg (26%) ért el tüneti remissziót 12 hét után.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

A hisztológiai remisszió meghatározása szerint a Geboes hisztológiai pontszám ≤ 2 B.0 (a neutrophilek hiánya a mucosában [mind a lamina propriában, mind az epitheliumban], nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint). A QUASAR IS vizsgálatban hisztológiai remissziót a guszelkumabbal kezelt betegek 40%-a ért el a 12. héten, míg a betegek 19%-a a placebo csoportban. A QUASAR MS vizsgálatban hisztológiai remissziót a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 59%-a, a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 61%-a, míg a placebo csoportban a betegek 27%-a ért el a 44..

A nyálkahártya endoszkópos képének normalizálódása definíció szerint: ES = 0. A QUASAR IS vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegek 15%-a, míg a placebocsoportban a betegek 5%-a ért el endoszkópos normalizálódást a 12. héten.

Kompozit hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-eredmények

A 8 hetente 100 mg vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek nagyobb arányban értek el együttes tüneti remissziót, endoszkópos normalizálódást, hisztológiai remissziót és 250 mg/kg-ot meg nem haladó faecalis kalprotektinszintet, mint azok, akik placebót kaptak (sorrendben 22% és 28%, illetve 9%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetében a guszelkumabot kapó betegeknél – a placebohoz képest – a vizsgálat megkezdésétől számítva nagyobb mértékű és klinikailag jelentős javulást mutattak a gyulladásos bélbetegségnél (*inflammatory bowel disease* – IBD) specifikus életminőség tekintetében, amit az IBDQ összpontszámával és az IBDQ minden részterületének (bélrendszeri tünetek, beleértve a hasi fájdalmat és a sürgető székelési ingert, szisztémás funkció, érzelmi funkció és szociális funkció) pontszámával mértek. Ezek a javulások a guszelkumabbal kezelt betegeknél a 44. hétig fennmaradtak a QUASAR MS vizsgálatban.

A colitis ulcerosával összefüggő hospitalizációk

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetéig a guszelkumab-csoportban a betegek kisebb arányban kerültek kórházba colitis ulcerosa miatt (1,9%, 8/421), mint a placebocsoportban (5,4%, 15/280).

ASTRO

Az ASTRO vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placebo.

Összesen 418 beteg eredményeit értékelték. A betegek medián életkora 40 év volt (tartomány: 18–80 év), 38,8% volt nő; és 64,6% volt fehér bőrűként, 28,9% ázsiaiként és 3,1% fekete bőrűként azonosított.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, immunmodulátorok (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy *per os* kortikoszteroidok (legfeljebb napi 20 mg prednizon vagy azzal egyenértékű szer) stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 77,3%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,1% kapott immunmodulátorokat és a betegek 32,8%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák, JAK-inhibitorok vagy S1PRM hatóanyagok nem voltak megengedettek. A betegek összesen 40,2%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, JAK-inhibitorral és/vagy S1PRM-mel, 58,1%-uk nem kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, és 1,7%-uk kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, ami nem volt sikertelen.

Az ASTRO vizsgálatban az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció és a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás (lásd 5. táblázat). A 24. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a klinikai remisszió és az endoszkópos gyógyulás (lásd 6. táblázat).

5. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg Subcutan indukció ^a %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^b
Klinikai remisszió^c			
Teljes populáció	6% (N = 139)	28% (N = 139)	21% (15%; 28%) ^c

Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	9% (N = 79)	36% (N = 164)	27% (18%; 37%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	4% (N = 56)	16% (N = 112)	12% (3%; 20%)
Tüneti remisszió^d			
Teljes populáció	21% (N = 139)	51% (N = 279)	30% (22%; 39%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	25% (N = 79)	59% (N = 164)	34% (22%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	14% (N = 56)	41% (N = 112)	26% (13%; 39%)
Endoszkópos gyógyulás^h			
Teljes populáció	13% (N = 139)	37% (N = 279)	24% (17%; 32%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	46% (N = 164)	28% (17%; 40%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	24% (N = 112)	16% (6%; 26%)
Klinikai válaszreakcióⁱ			
Teljes populáció	35% (N = 139)	66% (N = 279)	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	42% (N = 79)	71% (N = 164)	30% (17%; 43%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	25% (N = 56)	57% (N = 112)	31% (17%; 45%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	11% (N = 139)	30% (N = 279)	20% (12%; 27%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	14% (N = 79)	38% (N = 164)	25% (14%; 35%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	19% (N = 112)	11% (1%; 20%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel–Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terápia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópos Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenysége nélkül

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; valamint a rectalis vérzés alpontszáma 0

^e $p < 0,001$

^f További 4 beteg a placebocsoportban és 3 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRMet, és ezek nem voltak sikertelenek

^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

ⁱ A módosított Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1

^j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül, valamint a Geboes-pontszám $\leq 3,1$ (neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulatiós szövet a besorolási rendszer szerint)

6. táblázat: A hatásossági végpontokat a 24. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 100 mg q8w Subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 200 mg q4w Subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^c	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^d					
Teljes populáció	9% (N = 139)	35% (N = 139)	36% (N = 140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	13% (N = 79)	49% (N = 81)	43% (N = 83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	16% (N = 57)	27% (N = 55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoszkópos gyógyulás ^h					
Teljes populáció	12% (N = 139)	40% (N = 139)	45% (N = 140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	54% (N = 81)	52% (N = 83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	19% (N = 57)	36% (N = 55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 100 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 8 hetenként

^b Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 200 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 4 hetenként

^c A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel–Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terápia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópiás Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenysége nélkül

^e p < 0,001

^f További 4 beteg a placebocsoportban, 1 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban és 2 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRM-et, és ezek nem voltak sikertelenek

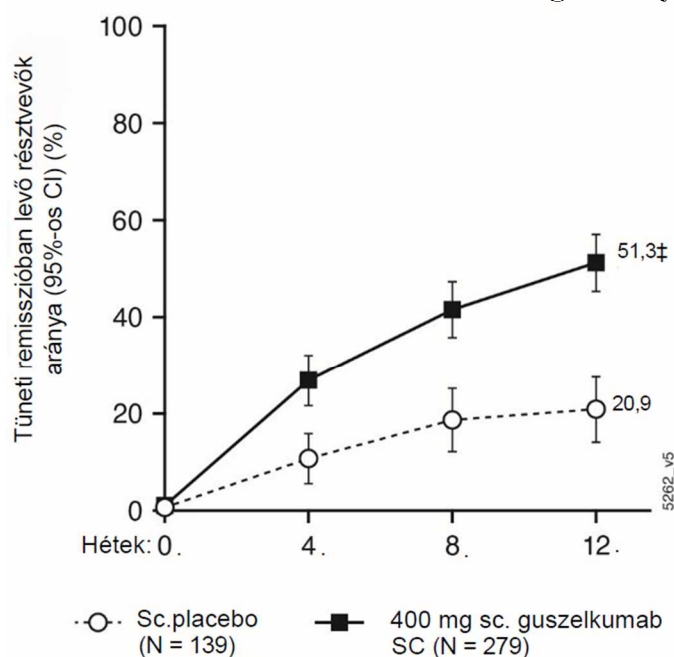
^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

Tüneti remisszió az idő függvényében

Az ASTRO vizsgálatban nagyobb arányban észleltek tüneti remissziót a guszelkumabot kapó kezelési csoportban, mint a placebocsoportban (a tüneti remisszió meghatározása: a székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, valamint a rectalis vérzés megfigyelt alpontszáma 0 a 12. hétig) (2. ábra):

2. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 12 hét során, az ASTRO vizsgálatban



†p<0,001

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponyszámok

A guselkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponyszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, placebóval összehasonlítva.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

Hisztológiai remissziót a 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegek 44%-a ért el a 12. héten, míg ugyanennek aránya 20% volt a placebocsoportban.

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél a 24. héten endoszkópos normalizálódást elérő betegek aránya 21% volt azok körében, akik 100 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 16. héten és azt követően 8 hetenként, illetve 26% volt azoknál, akik 200 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 12. héten és azt követően 8 hetenként, míg ugyanennek aránya 4% volt a placebocsoportban.

Hasi fájdalom és székletürítési inger

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezeltékhez képest nagyobb volt azok aránya, akiknél nem jelentkezett hasi fájdalom (56% ill. 31%), valamint nem lépett fel sürgető székletürítési inger (49% ill. 24%) a 12. héten.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A betegségsspecifikus, egészségi állapottal összefüggő életminőséget az IBDQ alkalmazásával határozták meg. A kombinált, 400 mg sc. guselkumabot kapó csoportban a betegek nagyobb arányban (61%) érték el az IBDQ szerinti remissziót a 12. héten, mint a placebocsoportban (34%).

Crohn-betegség

A guselkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték olyan aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak bármelyik *per os* adott kortikoszteroidra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy a biológiai terápiára (TNF blokkolók vagy vedolizumab), vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre: két, azonos elrendezésű, 48 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo- és aktív kontrollos (usztekinumab), párhuzamos csoportú vizsgálat (GALAXI 2 és GALAXI 3), valamint egy 24 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálat

(GRAVITI). Mindhárom vizsgálat elrendezése mindvégig azonos kezeléssel végzett vizsgálat volt: a guszelkumabra (vagy a GALAXI 2 és GALAXI 3 esetén usztekinumabra) randomizált betegeknél a vizsgálat időtartama alatt megtartották a kiosztott kezelést.

GALAXI 2 és GALAXI 3

A GALAXI 2 és GALAXI 3 III. fázisú vizsgálatokban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség definíciója a Crohn-betegség aktivitási index [*Crohn's Disease Activity Index – CDAI*] pontszám ≥ 220 és ≤ 450 volt, és a Crohn-betegség esetén az egyszerű endoszkópos pontszám (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD*) ≥ 6 volt (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknél). A GALAXI 2/3 kiegészítő kritériumai közé tartozott a napi átlagos székletürítési gyakoriság (*stool frequency – SF*) > 3 vagy a napi átlagos hasi fájdalom (*abdominal pain – AP*) pontszám > 1 .

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatokban a betegeket 2:2:2:1 arányban randomizálták 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy megközelítőleg 6 mg/kg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, vagy placebo. A placebo non-reszponderek usztekinumabot kezdtek kapni a 12. héten.

Összesen 1021 beteget értékelt a GALAXI 2 (n = 508) és GALAXI 3 (n = 513) vizsgálatban. A medián életkor 34 év volt (tartomány: 18–83 év), 57,6%-uk volt férfi, és 74,3%-uk volt fehér bőrként, 21,3%-uk ázsiaiként és 1,5%-uk fekete bőrként azonosított.

A GALAXI 2 vizsgálatban a betegek 52,8%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,6% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 7,5% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,9%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 5,3%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 37,4%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 29,9%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 3 vizsgálatban a betegek 51,9%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,3% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 9,6% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,5%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 6,6%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 36,1%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 30,2%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálat társprimer és fő másodlagos végpontjainak eredményeit – a placeboéval összehasonlítva – a 7. táblázat (12. hét) és a 8. táblázat (48. hét) mutatja be. A 48. héten a fő másodlagos végpontok usztekinumabhoz hasonlított eredményeit a 9. és 10. táblázat mutatja be.

7. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 12. héten a társprimer és fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab, illetve a placebo esetén

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %
Társprimer hatásossági végpontok				
Klinikai remisszió^b a 12. héten				
Teljes populáció	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 12. héten				
Teljes populáció	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Fő másodlagos hatásossági végpontok				
PRO-2 remisszió^f a 12. héten				
Teljes populáció	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Fáradékonyság válaszreakció^g a 12. héten				
Teljes populáció	29% (N = 76)	45% ^j (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^e a 12. héten				
Teljes populáció	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten – Ebben az oszlopban két guszelkumab terápiás csoportot vontak össze, mivel a betegek ugyanazt az intravénás indukciós adagolási rendet kapták a 12. hét előtt.

^b A klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150.

^c További 9 beteg a placebocsoportban és 38 beteg a 200 mg intravénás guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^d Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók vagy vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: SES-CD-pontszám $\geq$ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám $\leq$ 2.

^f A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^g A fáradékonyság válaszreakció a meghatározás szerint: a *PROMIS Fatigue Short Form 7a* kérdőív szerinti, legalább 7 pontos javulás.

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\leq$ 2.

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

8. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b	Placebo (N = 72)	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^c a 48. héten^f						
Teljes populáció	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten^f						
Teljes populáció	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.

^d Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≥ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2.

^e p < 0,001

^f Azokat a résztvevőket, akik a 12. héten megfeleltek az inadekvát válaszreakció kritériumainak, a 48. héten non-reszpondereknek tekintették, a terápia karra való tekintet nélkül.

9. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten						
Teljes populáció	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 48. héten^l						
Teljes populáció	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^f a 48. héten						
Teljes populáció	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Klinikai remisszió^g a 48. héten						
Teljes populáció	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^h a 48. héten^l						
Teljes populáció	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Tartós klinikai remisszióⁱ a 48. héten						
Teljes populáció	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)

PRO-2 remisszió^j a 48. héten

Teljes populáció	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

^a 6 mg/ttkg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^f Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^g A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

^h A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.

ⁱ A tartós klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 az összes vizit $\geq 80\%$ -ára vonatkozóan, a 12. hét és a 48. hét között (a 10 vizitből legalább 8), amelynek tartalmaznia kell a 48. hetet is.

^j A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^k $p < 0,05$

^l A 48. heti válaszreakciókat a 12. héten adott klinikai válaszreakcióra való tekintet nélkül értékelték.

10. táblázat: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció → 90 mg q8w, subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció → 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab, intravénás indukció → 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten			
Teljes populáció	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Endoszkópos válaszreakció^g a 48. héten			
Teljes populáció	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Endoszkópos remisszió^h a 48. héten			
Teljes populáció	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Klinikai remisszióⁱ a 48. héten			
Teljes populáció	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

^a 6 mg/ttkg usztekimumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekimumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e További 14 beteg az usztekimumab-csoportban, 21 beteg a 4 hetente 200 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban és 17 beteg a 8 hetente 100 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^f Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^g Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

ⁱ A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

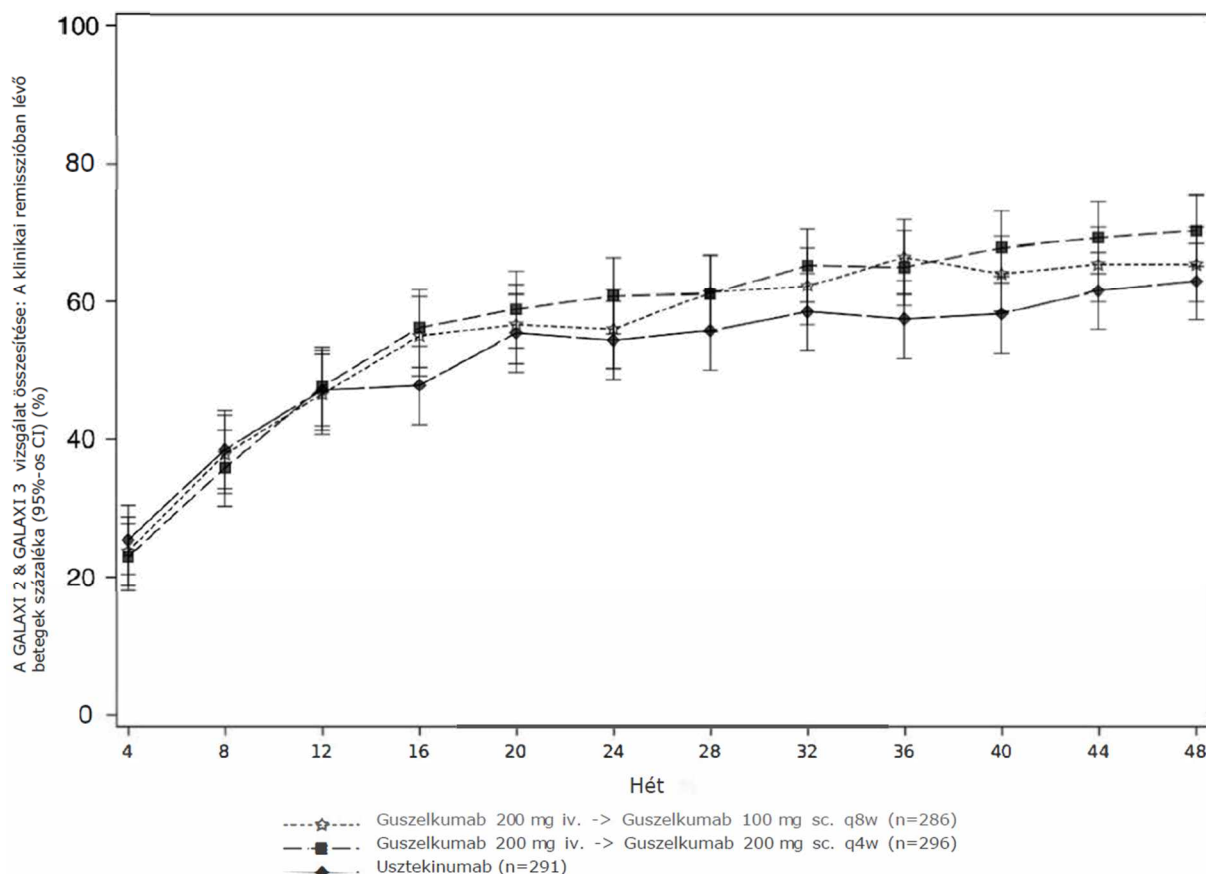
A GALAXI 2 és a GALAXI 3 vizsgálatokban következetesen igazolták a guselkumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól és a testtömegtől.

A GALAXI III. fázisú vizsgálatok összesített szubpopulációs analíziseiben az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknek további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guselkumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg-os subcutan fenntartó adagolási renddel. Klinikailag jelentős különbséget figyeltek meg a két guselkumab dóziscsoportban azok között a betegek között, akiknek a CRP-szintje > 5 mg/l volt az indukció befejezése után, a következő végpontok tekintetében: klinikai remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 54,1%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 71,0%); endoszkópos válaszreakció a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 36,5%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 50,5%); és PRO-2 remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 51,8%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 61,7%).

Klinikai remisszió az idő múlásával

A CDAI-pontszámokat minden egyes betegvizit alkalmával dokumentálták. A klinikai remisszióban lévő betegek arányát a 48 hét alatt a 3. ábra mutatja be.

3. ábra: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 48 hét alatt



Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A kiindulási értékhez viszonyított, nagyobb mértékű javulás volt észlelhető a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban az IBDQ összpontszámmal mért, gyulladásos bélbetegségnél (IBD) specifikus életminőség tekintetében, mint a placebo esetén. A javulás 48 héten keresztül fennmaradt mindkét vizsgálatban.

GRAVITI

A III. fázisú GRAVITI vizsgálatban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség meghatározása a következő volt: a CDAI-pontszám ≥ 220 és ≤ 450 és a CD (SES-CD) ≥ 6 (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknél), és a napi átlagos SF ≥ 4 vagy a napi átlagos AP-pontszám ≥ 2 .

A GRAVITI vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placebóra. A placebocsoportban minden olyan beteg, aki megfelelt a mentő kezelés kritériumainak, 400 mg guszelkumab subcutan indukciós adagolást kapott a 16., a 20. és a 24. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett.

Összesen 347 beteget értékelték. A betegek medián életkora 36 év volt (tartomány: 18–83 év), 58,5%-uk volt férfi, és 66%-uk volt fehér bőrűként, 21,9%-uk ázsiaiaként és 2,6%-uk fekete bőrűként azonosított.

A GRAVITI vizsgálatban a betegek 46,4%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, 46,4%-uk nem kapott korábban biológiai terápiát, és 7,2%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 29,7%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 28,5%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontok eredményeinek placebóval történő összehasonlítását a 12. héten, a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat: A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten a társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	Placebo	Guszelkumab 400 mg subcutan injekció ^a
Társprimer hatásossági végpontok		
Klinikai remisszió^b a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Endoszkópos válaszreakció^f a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Fontos másodlagos hatásossági végpontok		
Klinikai válaszreakció^g a 12. héten		
Teljes populáció	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
PRO-2 remisszió^h a 12. héten		
Teljes populáció	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a 400 mg guszelkumab subcutan a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b Klinikai remisszió: CDAI-pontszám < 150

^c p < 0,001

^d További 8 beteg a placebocsoportban és 17 beteg a subcutan 400 mg guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^e Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^f Endoszkópos válaszreakció: a SES-CD pontszám $\geq$ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve.

^g Klinikai válaszreakció: a CDAI-pontszám $\geq$ 100 pontos csökkenése a vizsgálat megkezdésétől kezdve vagy a CDAI-pontszám < 150.

^h PRO-2 remisszió: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

A 24. héten a 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el klinikai remissziót, szemben a placebóval kezelt betegekkel (sorrendben 60,9% és 58,3% vs. 21,4%, a p-érték mindkét esetben < 0,001). A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 60%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 66,1%-a ért el klinikai remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 44,3%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 51,3%-a ért el endoszkópos remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten és a 24. héten az IBDQ összpontszámmal mért, IBD-nél specifikus életminőség placebóhoz viszonyított, klinikailag jelentős javulását figyelték meg.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a guszelkumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyszeri 100 mg-os subcutan injekció egészséges vizsgálati alanyoknak történt adása után a guszelkumab $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ -es ($\pm$ SD) maximális szérumkoncentrációt (C_{max}) ért el az adagolást követően megközelítőleg 5,5 nappal. Becslések szerint a guszelkumab abszolút biohasznosulása egy egyszeri 100 mg-os subcutan injekció beadása után megközelítőleg 49% volt egészséges vizsgálati alanyoknál.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a guszelkumab a 20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt, 100 mg guszelkumab 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő subcutan beadását követően. A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos ($\pm$ SD) szérum guszelkumab völgykoncentráció két III. fázisú vizsgálatban a plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ és $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$ volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél hasonlóak voltak a psoriasisos betegeknél észleltekhöz. 100 mg guszelkumab a 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő, subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérum völgykoncentrációja szintén megközelítőleg 1,2 mikrogramm/ml volt. 100 mg guszelkumab 4 hetenkénti subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérum völgykoncentrációja megközelítőleg $3,8 \mu\text{g/ml}$ volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak a colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. A javasolt intravénás indukciós adagolási rend szerint a 0., a 4. és a 8. héten alkalmazott 200 mg guszelkumab beadása után a guszelkumab átlagos szérum-csúcskoncentrációja a 8. héten $68,27 \mu\text{g/ml}$ volt a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, és $70,5 \mu\text{g/ml}$ a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

A javasolt, 0., 4. és 8. héten adott 400 mg-os guszelkumab subcutan indukciós adagolási rend után a guszelkumab átlagos szérum csúcskoncentrációját a 8. héten $28,8 \mu\text{g/ml}$ -re becsülték a colitis ulcerosás betegeknél, valamint $27,7 \mu\text{g/ml}$ -re becsülték a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. A javasolt indukciós adagolási rend után a teljes szisztémás expozíció (AUC) hasonló volt a subcutan és az intravénás indukciót követően.

Colitis ulcerosában szenvedő betegeknél a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérum-völgykoncentrációja a 8 hetenként 100 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően megközelítőleg $1,4 \mu\text{g/ml}$, a 4 hetenként 200 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően pedig megközelítőleg $10,7 \mu\text{g/ml}$ volt.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a 8 hetenként 100 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után az átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérum guszelkumab völgykoncentráció $1,2 \mu\text{g/ml}$, míg a 4 hetenként 200 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után $10,1 \mu\text{g/ml}$ volt.

Eloszlás

Egészséges vizsgálati alanyoknak történő egyszeri intravénás adás után a terminális fázis alatti átlagos eloszlási térfogat (V_z) megközelítőleg a 7 és 10 liter közötti tartományba esett a vizsgálatokban.

Biotranszformáció

A guszelkumab pontos metabolizálódási útvonalát nem határozták meg. Mint humán IgG monoklonális antitest, a guszelkumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-kkel azonos módon, várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Elimináció

Egészséges vizsgálati alanyoknál egyszeri intravénás adagolás után az átlagos szisztémás clearance (CL) 0,288–0,479 l/nap tartományba esett a vizsgálatokban. A guszelkumab átlagos felezési ideje ($T_{1/2}$) megközelítőleg 17 nap volt egészséges vizsgálati alanyoknál, és körülbelül 15–18 nap plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a vizsgálatokban, és körülbelül 17 nap a colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az AZA, a 6-MP, a *per os* adott kortikoszteroidok és a szokásos szintetikus DMARD-ok, mint például az MTX egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab clearance-ét.

Linearitás/nonlinearitás

A guszelkumab szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) a 10–300 mg egyszeri subcutan injekciók adása után egészséges vizsgálati alanyoknál vagy plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a guszelkumab szérumkoncentrációi a dózissal megközelítőleg arányosak voltak az intravénás alkalmazást követően.

Gyermekek és serdülők

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságait colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem vizsgálták.

Idősek

Idős betegekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, plakkos psoriasisban szenvedő, 1384 beteg közül összesen 70 volt 65 éves vagy idősebb, és 4 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumab expozíciónak kitett, arthritis psoriaticában szenvedő, 746 beteg közül összesen 38 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és nem volt 75 éves vagy idősebb beteg. A II./III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, colitis ulcerosában szenvedő 859 beteg közül összesen 52 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 9 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, Crohn-betegségben szenvedő, 1009 beteg közül összesen 39 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 5 beteg volt 75 éves vagy idősebb.

A plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a legalább 65 éves betegeknél nem volt a becsült CL/F-ben észlelhető, nyilvánvaló változás a 65 évnél fiatalabb betegekhöz képest, ami arra utal, hogy az idős betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek specifikus vizsgálatot a vese- vagy májkárosodásnak a guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatása meghatározására. Az intakt guszelkumabnak, ami egy IgG típusú monoklonális antitest, renális eliminációja várhatóan alacsony, és csekély jelentőségű. Ehhez hasonlóan, a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja az IgG típusú monoklonális antitest guszelkumab clearance-ét, ami főként intracelluláris katabolizmuson keresztül eliminálódik. A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a kreatinin-clearance vagy a májfunkció nem gyakorolt jelentős hatást a guszelkumab clearance-ére.

Testtömeg

A guszelkumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömeg növekedésével együtt növekszik, ugyanakkor a megfigyelt klinikai vizsgálati adatok azt mutatják, hogy a dózis testtömeg szerinti módosítása nem indokolt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, pre- és posztnatális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a guszelkumab intravénás és subcutan alkalmazási módokat mellett jól tolerálható volt. A majmoknak adott hetenkénti 50 mg/kg-os subcutan dózis olyan expozíció (AUC) értékeket eredményezett, amelyek legalább 23-szorosan meghaladták az intravénásan adott 200 mg-os dózist követő maximális klinikai expozíciót. Ezenkívül a közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban vagy egy célzott cardiovascularis farmakológiai biztonságossági vizsgálatban nem észleltek káros immunotoxicitási vagy cardiovascularis farmakológiai biztonságossági hatásokat.

Nem észleltek preneoplasticus elváltozásokat a legfeljebb 24 hétig kezelt állatok kórszövettani vizsgálatakor, vagy a 12 hetes regenerációs időszak után, amely alatt a hatóanyag kimutatható volt a szérumban.

A guszelkumabbal mutagenitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A 28. posztnatális napon a guszelkumab nem volt kimutatható a közönséges makákók anyatejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80 (E433)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll a dobozban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2 ml oldat, brómbutil gumidugóval, rögzített tűvel és tűvédő kupakkal ellátott, automatikus tűvédővel felszerelt előretöltött üvegfecskendőben.

A Tremfya 1 db előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban, valamint 2 db előretöltött fecskendőt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (2 db egyszeres kiszerelésű csomag) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2 ml oldat, brómbutil gumidugóval ellátott előretöltött üvegfecskendőben, amely egy automatikus tűvédővel felszerelt előretöltött injekciós tollba van építve.

A Tremfya 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban, valamint 2 db előretöltött injekciós tollat tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (2 db egyszeres kiszerelésű csomag) kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Tremfya injekció beadása előtt, az előretöltött fecskendőt vagy az előretöltött injekciós tollat a hűtőszekrényből történő kivétele után, azt a dobozon belül hagyva, 30 percet várva hagyni kell, hogy az előretöltött fecskendő vagy az előretöltött injekciós toll szobahőmérsékletűre melegedjen. Az előretöltött fecskendőt vagy az előretöltött injekciós tollat nem szabad rázni!

Az alkalmazás előtt javasolt az előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll vizuális ellenőrzése. Az oldatnak tisztának, színtelennek vagy enyhén sárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. A Tremfya nem alkalmazható, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz.

Minden egyes csomagolásban megtalálható egy, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztató, ami részletesen leírja az előretöltött fecskendő vagy előretöltött injekciós toll előkészítését és alkalmazását.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

EU/1/17/1234/006 1 előretöltött fecskendő
EU/1/17/1234/007 2 előretöltött fecskendő

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

EU/1/17/1234/008 1 előretöltött injekciós toll
EU/1/17/1234/009 2 előretöltött injekciós toll

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg guszelkumabot tartalmaz 20 milliliter oldatban, injekciós üvegenként (10 mg/ml). Hígítás után 0,8 mg guszelkumabot tartalmaz milliliterenként.

A guszelkumab teljes egészében humán immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonális antitest (mAb), amit kínaihörcsög-petefészek- (*Chinese Hamster Ovary* – CHO) sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 10 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az oldat tiszta, színtelen vagy világossárga, pH-jának célértéke 5,8 és ozmolaritása megközelítőleg 302,7 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Colitis ulcerosa

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

Crohn-betegség

A Tremfya olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Ez a gyógyszer az olyan betegségek diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete alatt alkalmazandó, amelyekben alkalmazása javallott.

A guszelkumab 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz csak indukciós dózis beadására alkalmazható.

Adagolás

Colitis ulcerosa

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten.
- vagy
- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó dózis (lásd 5.1 pont). Lásd a Tremfya 100 mg oldatos injekció és 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Crohn-betegség

Az alábbi két indukciós adagolási rend valamelyike javasolt:

- 200 mg, intravénás infúzióban adva a 0., a 4. és a 8. héten.
- vagy
- 400 mg, subcutan injekcióban adva (két, egymást követő, 200 mg-os injekcióként adva) a 0., a 4. és a 8. héten. Lásd a Tremfya 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

Az indukciós adagolási rend befejezése után, a 16. héten kezdődő, javasolt fenntartó dózis 100 mg, subcutan injekcióban 8 hetenként (q8w) adva. Azoknál a betegeknél, akik a klinikai megítélés szerint nem mutatnak adekvát, kedvező terápiás választ az indukciós kezelésre, választható opció a 12. héten kezdett, majd ezt követően 4 hetenként, 200 mg-os subcutan injekcióban adott fenntartó adagolási rend (lásd 5.1 pont). Lásd a Tremfya 100 mg oldatos injekció és 200 mg oldatos injekció alkalmazási előírását.

A guszelkumab-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a guszelkumab-kezelésre, a kortikoszteroidok adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

A kezelés abbahagyását mérlegelni kell azoknál a betegeknél, akik esetében 24 hetes kezelés után nem mutatható ki kedvező terápiás hatás.

Kimaradt dózis

Ha egy dózis kimarad, akkor az adagot a lehető leghamarabb be kell adni. Ezt követően az adagolást az eredetileg tervezett időpontban kell folytatni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre a 65 éves vagy annál idősebb betegek esetében, és nagyon korlátozott mennyiségű az információ a 75 éves vagy annál idősebb betegekkel kapcsolatban (lásd 5.2 pont).

Vese- vagy májkárosodás

A Tremfya-t ezekben a betegpopulációkban specifikusan nem vizsgálták. Általában ezeknek az állapotoknak várhatóan nincs jelentős hatása a monoklonális antitestek farmakokinetikai tulajdonságaira, ezért a dózis módosítása nem szükséges. A guszelkumab eliminációjára vonatkozó további információkat lásd az 5.2 pontban.

Gyermekek és serdülők

A Tremfya biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény kizárólag intravénásan alkalmazható, és legalább egy órás időtartam alatt kell beadni. Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalommal használható fel. A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni súlyos túlérzékenység.

Klinikailag fontos, aktív fertőzések (pl. aktív tuberculosis, lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

A guszelkumab növelheti a fertőzés kockázatát. A kezelést semmilyen, klinikailag fontos, aktív fertőzésben szenvedő betegnél nem szabad elkezdni, amíg a fertőzés meg nem szűnik vagy adekvát módon kezelésre nem kerül.

A guszelkumabbal kezelt betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy kérjenek orvosi segítséget, ha klinikailag fontos krónikus vagy akut fertőzés okozta jelek vagy tünetek jelentkeznek. Ha a betegnél egy klinikailag jelentős vagy súlyos fertőzés alakul ki, vagy az nem reagál a standard kezelésre, akkor a beteget szorosan monitorozni kell, és a kezelést abba kell hagyni, amíg a fertőzés meg nem szűnik.

A tuberculosis-fertőzés kezelés előtti vizsgálata

A kezelés megkezdése előtt a betegeknél vizsgálni kell a tuberculosis-fertőzés (TBC) meglétét. A guszelkumabot kapó betegeknél a kezelés alatt és után gondosan monitorozni kell az aktív TBC-re utaló jeleket és tüneteket. A kezelés megkezdése előtt a TBC-ellenes kezelés is mérlegelendő azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében látens vagy aktív TBC szerepel, és akiknél az adekvát kezelés nem bizonyítható.

Túlérzékenység

A forgalombahozatalt követően beszámoltak súlyos túlérzékenységi reakciókról, beleértve az anaphylaxiát (lásd 4.8 pont). Néhány súlyos túlérzékenységi reakció több nappal a guszelkumab-kezelés után jelent meg, beleértve az urticariával és a dyspnoéval járó eseteket is. Ha súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, akkor a guszelkumab alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

A hepatikus transzaminázok szintjének emelkedése

Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a májenzimszintek emelkedésének megnövekedett előfordulási gyakoriságát figyelték meg a 4 hetente guszelkumabbal kezelt betegeknel, szemben a 8 hetente guszelkumabbal vagy placebóval kezelt betegekkel (lásd 4.8 pont).

Amikor arthritis psoriaticában a guszelkumab 4 hetenkénti adását rendelik, akkor a kiindulási állapotban és ezután a betegek rutinellátása szerint a májenzimek értékelése javasolt. Ha a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT = alanin-amino-transzferáz/ALAT) vagy a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT = aszpartát-amino-transzferáz/ASAT) aktivitásának emelkedését észlelik, és gyógyszer indukálta májkárosodás feltételezhető, akkor a kezelést átmenetileg meg kell szakítani, amíg ez a diagnózis kizárásra nem kerül.

Immunizáció

A kezelés elkezdése előtt mérlegelni kell minden, az aktuális immunizációs irányelvek szerint szükséges immunizáció elvégzését. Az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat nem szabad alkalmazni a guszelkumabbal kezelt betegeknel. Az élő vagy inaktivált kórokozókat tartalmazó védőoltásokra adott válaszreakcióval kapcsolatban nem állnak rendelkezésre adatok.

Élő vírusokat vagy élő baktériumokat tartalmazó védőoltások beadása előtt a kezelést az utolsó adag után legalább 12 hétig ki kell hagyni, és a kezelés legkorábban a vakcináció után 2 héttel folytatható. A gyógyszert felíró orvosoknak el kell olvasniuk az adott vakcina alkalmazási előírásában az immunszuppresszív szerek vakcinációt követő, egyidejű alkalmazására vonatkozó, kiegészítő információt és útmutatást.

Ismert hatású segédanyagok

Poliszorbát 80-tartalom

Ez a gyógyszer 10 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Kölsönhatás a CYP450-szubsztrátokkal

Egy közepesen súlyos vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegekkel végzett I. fázisú vizsgálatban a midazolám, S-warfarin, omeprazol, dextrometorfán és koffein szisztémás expozíciójában ($C_{\max}$ és AUC_{inf}) az egyszeri adag guszelkumab adása után bekövetkező változások nem voltak klinikailag jelentősek, ami azt mutatja, hogy a guszelkumab és a különböző CYP-enzimek (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 és CYP1A2) szubsztrátjai közötti kölsönhatás nem valószínű. Nem szükséges a dózis módosítása, amikor a guszelkumabot CYP450-szubsztrátokkal egyidejűleg alkalmazzák.

Egyidejű immunszuppresszív kezelés vagy fototerápia

A psoriasisban végzett vizsgálatokban az immunszuppresszánsokkal, köztük a biológiai gyógyszerekkel vagy fototerápiával kombinált guszelkumab biztonságosságát és hatásosságát nem értékelték. Az arthritis psoriaticában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy a metotrexát egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

A colitis ulcerosában és Crohn-betegségben végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az

immunmodulátorok (pl. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab biztonságosságát vagy hatásosságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 12 hétig a kezelést követően.

Terhesség

A guszelkumab terhes nőknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatkísérletek nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a terhesség, az embrionális/magzati fejlődés, a vajúdás vagy a posztnatális fejlődés tekintetében (lásd 5.3 pont). A Tremfya alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a guszelkumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ismert, hogy a humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe a születés utáni első néhány napban és hamarosan alacsony koncentrációra csökken; következésképpen az anyatejjel táplált újszülöttre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. El kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a Tremfya-kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve. A guszelkumab állati anyatejbe (közönséges makákó) történő excretiójára vonatkozó információkat lásd az 5.3 pontban.

Termékenység

A guszelkumab humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a fertilitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Tremfya nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a légúti fertőzés volt (a colitis ulcerosás betegeknél végzett vizsgálatokban a betegek megközelítőleg 8%-ánál, a Crohn-betegségben szenvedőknél végzett vizsgálatokban a betegek 11%-ánál és a psoriasisban és az arthritis psoriaticában érintetteknél végzett klinikai vizsgálatokban a betegek 15%-ánál).

A Tremfya-val kezelt betegeknél az átfogó biztonságossági profil hasonló volt a psoriasisban, az arthritis psoriaticában és a colitis ulcerosában és a Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat mutatja a psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben végzett klinikai vizsgálatokból, valamint a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó mellékhatásokat. A mellékhatások a MedDRA szervrendszeri kategóriái és gyakoriság szerint kerülnek megadásra, az alábbi megegyezés szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható

meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek feltüntetésre.

1. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszeri kategóriák	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Nagyon gyakori	Légúti fertőzések
	Nem gyakori	Herpes simplex fertőzés
	Nem gyakori	Tinea fertőzések
	Nem gyakori	Gastroenteritis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Túlérzékenység
	Ritka	Anaphylaxia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Fejfájás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hasmenés
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés
	Nem gyakori	Urticaria
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Arthralgia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Az injekció beadási helyén fellépő reakciók
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett transzamináz-aktivitás
	Nem gyakori	Csökkent neutrophilszám

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Emelkedett transzamináz-aktivitás

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt a transzaminázok (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást, a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket, hypertransaminasaemiát is) emelkedett aktivitásáról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (8,6% a 4 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban és 8,3% a 8 hetenkénti 100 mg subcutan csoportban), mint a placebocsoportban (4,6%). Egy éven keresztül az emelkedett transzamináz-aktivitásról (lásd fent), mint mellékhatásról a betegek 12,9%-ánál számoltak be a 4 hetenkénti csoportban, és a betegek 11,7%-ánál a 8 hetenkénti csoportban.

Laboratóriumi vizsgálatok alapján a legtöbb transzaminázszint-emelkedés (GPT és GOT) a normálérték felső határának (ULN) ≤ 3 -szorosa volt. A normálérték felső határának > 3 -szorosa és ≤ 5 -szöröse közé, valamint a normálérték felső határának > 5 -szöröse fölé történő emelkedés gyakorisága alacsony volt, ami gyakrabban alakult ki a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, mint a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban (2. táblázat). Súlyosság és terápiás csoport szerint hasonló gyakorisági mintázatot figyeltek meg a 2 éves III. fázisú arthritis psoriatica klinikai vizsgálat végéig.

2. táblázat: A transzamináz-aktivitás emelkedéssel bíró betegek gyakorisága a vizsgálat megkezdése után, két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban

	24 héten keresztül ^a			1 éven keresztül ^b	
	Placebo N = 370 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c	guszelkumab 100 mg q8w N = 373 ^c	guszelkumab 100 mg q4w N = 371 ^c
GPT					
$> 1 \leq 3 \times \text{ULN}$	30,0%	28,2%	35,0%	33,5%	41,2%
$> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$	1,4%	1,1%	2,7%	1,6%	4,6%
$> 5 \times \text{ULN}$	0,8%	0,8%	1,1%	1,1%	1,1%
GOT					
$> 1 \leq 3 \times \text{ULN}$	20,0%	18,8%	21,6%	22,8%	27,8%
$> 3 \leq 5 \times \text{ULN}$	0,5%	1,6%	1,6%	2,9%	3,8%

> 5 x ULN	1,1%	0,5%	1,6%	0,5%	1,6%
-----------	------	------	------	------	------

^a placebokontrollos időszak

^b a vizsgálat megkezdésekor placebóra randomizált, majd keresztezett elrendezésben guszelkumabot kapó betegeket nem tartalmaz

^c azoknak a betegeknek a száma, akiknél a vizsgálat megkezdése után legalább egy specifikus laboratóriumi vizsgálat történt az adott időszakon belül

A psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban 1 év alatt a transzaminázszint (GPT és GOT) emelkedésének gyakorisága a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis esetén hasonló volt ahhoz, amit a 8 hetenkénti guszelkumab-dózis mellett az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. Öt éven keresztül a transzaminázszint-emelkedés előfordulási gyakorisága nem növekedett a guszelkumab-kezelés éveinek számával. A legtöbb transzaminázszint-emelkedés a normálérték felső határának ≤ 3 -szoros volt.

A legtöbb esetben a transzaminázok emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos indukciós periódusban (0–12. hét) emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (a betegek 1,7%-ánál), mint a placebocsoportban (a betegek 0,6%-ánál). A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban emelkedett transzamináz-aktivitásról (beleértve az emelkedett GPT-, emelkedett GOT-, emelkedett májenzim-aktivitást, az emelkedett transzamináz-aktivitást és a kóros májfunkciós vizsgálati eredményeket is), mint mellékhatásról a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 3,4%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 4,1%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 2,4%-ával.

A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok laboratóriumi vizsgálata alapján a GPT- vagy a GOT-aktivitások emelkedésének gyakorisága alacsonyabb volt, mint amit az arthritis psoriaticában végzett III. fázisú klinikai vizsgálatokban figyeltek meg. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a placebokontrollos periódusban (12. hét) a GPT- (a betegek < 1%-ánál) és a GOT (a betegek < 1%-ánál) aktivitására vonatkozó normálérték felső határa 3-szorosának megfelelő vagy azt meghaladó emelkedéséről ($ULN \geq 3 \times$) számoltak be a guszelkumabbal kezelt betegeknél. A Crohn-betegségben végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban, a megközelítőleg egy évig tartó jelentési időszakban a GPT- és/vagy a GOT-aktivitására vonatkozó normálérték felső határának 3-szorosával megegyező vagy azt meghaladó emelkedéséről ($ULN \geq 3 \times$) a 4 hetente 200 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,7%-ánál és a 8 hetente 100 mg guszelkumabot subcutan kapó terápiás csoportban a betegek 2,6%-ánál számoltak be, szemben a placebocsoport 1,9%-ával. A legtöbb esetben a transzaminázok aktivitásának emelkedése átmeneti jellegű volt, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Csökkent neutrophilszám

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról gyakrabban számoltak be a guszelkumabbal kezelt csoportban (0,9%), mint a placebocsoportban (0%). Egy éven keresztül a csökkent neutrophilszámról, mint mellékhatásról a guszelkumabbal kezelt betegek 0,9%-ánál számoltak be. A legtöbb esetben a vér csökkent neutrophilszáma enyhe és átmeneti jellegű volt, nem járt fertőzéssel, és nem vezetett a kezelés abbahagyásához.

Gastroenteritis

Két III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban, a placebokontrollos időszak alatt, a gastroenteritis gyakrabban fordult elő a guszelkumabbal kezelt csoportban (1,1%), mint a placebocsoportban (0,7%). A 264 hét alatt az összes guszelkumabbal kezelt beteg 5,8%-a jelentett

gastroenteritist. A gastroenteritis mellékhatások nem voltak súlyosak, és 264 hét alatt nem vezettek a guszelkumab abbahagyásához. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt gastroenteritis arányok hasonlóak voltak a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észleltekhöz.

Az injekció beadási helyén fellépő reakciók

A két, 48 hetes III. fázisú, psoriasisban végzett klinikai vizsgálatban a guszelkumab-injekciók 0,7%-a és a placeboinjekciók 0,3%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. 264 hét alatt a guszelkumab-injekcióknak 0,4%-a járt az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal. Az injekció beadási helyén fellépő reakciók fokozatukat tekintve általában enyhe – közepes erősségűek voltak; egyik sem számított súlyos mellékhatásnak, és egy vezetett a guszelkumab abbahagyásához.

Két III. fázisú, arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatban 24 héten keresztül az injekció beadási helyén fellépő 1 vagy több reakcióról beszámoló betegek száma alacsony volt, és kissé magasabb volt a guszelkumab-csoportokban, mint a placebocsoportban: 5 (1,3%) beteg a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, 4 (1,1%) beteg a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 1 (0,3%) beteg a placebocsoportban. Az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokból egy beteg hagyta abba a guszelkumabot az injekció beadási helyén fellépő reakció miatt a placebokontrollos időszak alatt. Egy éven keresztül az 1 vagy több, az injekció beadási helyén fellépő reakcióról beszámoló betegek aránya 1,6% volt a 8 hetenkénti guszelkumab-csoportban, és 2,4% volt a 4 hetenkénti guszelkumab-csoportban. Összességében az arthritis psoriaticában végzett klinikai vizsgálatokban a placebokontrollos időszak alatt megfigyelt, az injekció beadási helyén fellépő reakciókkal járó injekciók aránya hasonló volt a psoriasisban végzett klinikai vizsgálatokban észleltekhöz.

A colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú, 44 héten át tartó klinikai vizsgálatában azoknak a betegeknek az aránya, akiknél 1 vagy több, guszelkumabra adott, injekció helyén észlelt reakcióról számoltak be, 7,9% volt (az injekciók 2,5%-a) a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban (a 200 mg guszelkumabot két, 100 mg-os injekcióban adták a colitis ulcerosa fenntartó kezelésének III. fázisú klinikai vizsgálatában), és nem volt injekció helyén észlelt reakció a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó csoportban. A legtöbb, injekció helyén észlelt reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

A Crohn-betegségben végzett II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatokban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 4,1% volt (az injekciók 0,8%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapók terápiás csoportjában, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 1,4% volt (az injekciók 0,6%-a) a 200 mg guszelkumab intravénás indukciót kapó betegeknél, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. Általánosságban az injekció beadási helyén fellépő reakciók enyhék voltak, és egy sem volt súlyos.

Egy Crohn-betegségben végzett III. fázisú klinikai vizsgálatban a 48. hétig, azoknak a betegeknek az aránya, akik 1 vagy több, az injekció beadási helyén jelentkező reakcióról számoltak be a guszelkumabbal kapcsolatban, 7% volt (az injekciók 1,3%-a) abban a terápiás csoportban, amelyben a betegek 400 mg subcutan indukciót kaptak, amit 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumab követett, és 4,3% volt (az injekciók 0,7%-a) abban a csoportban, amelyben a betegek 400 mg guszelkumabot kaptak subcutan indukcióban, amit 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumab követett. A legtöbb, az injekció beadási helyén fellépő reakció enyhe volt, és egy sem volt súlyos.

Immunogenitás

A guszelkumab immunogenitását egy szenzitív és gyógyszer toleráns immunoassay-vel értékelték.

Az összesített II. fázisú és III. fázisú, psoriasisos és arthritis psoriaticában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatok analízisében a guszelkumabbal kezelt betegek 5%-ánál ($n = 145$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 52 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 8%-nak ($n = 12$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 0,4%-át teszi ki. Az összesített III. fázisú vizsgálatok analízisében guszelkumabbal kezelt, psoriasisos betegek körülbelül

15%-ánál alakultak ki gyógyszerellenes antitestek a legfeljebb 264 hetes kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 5%-nak voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt beteg 0,76%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitestek kialakulása nem járt alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A colitis ulcerosában szenvedő, intravénás indukcióval, majd subcutan fenntartó adagolási rend szerint kezelt betegeknél végzett II. és III. fázisú vizsgálatok összesített analíziseiben a guszelkumabbal legfeljebb 56 hétig kezelt betegek megközelítőleg 12%-ánál ($n = 58$) gyógyszerellenes antitestek alakultak ki. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 16%-uknak ($n = 9$) voltak olyan antitestjeik, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami az összes, guszelkumabbal kezelt betegnek a 2%-át teszi ki. Egy, colitis ulcerosában szenvedő betegekkel végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, a 24. kezelési héttel bezárólag, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál ($n = 24$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, 13%-uknál ($n = 3$) léptek fel neutralizálónak minősülő antitestek, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 1%-ának felel meg. A gyógyszerellenes antitestek nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

A Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett, összesített II. fázisú és III. fázisú klinikai vizsgálatok analíziseiben, ahol a betegeket intravénás indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 5%-ánál ($n = 30$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Azok közül a betegek közül, akiknél gyógyszerellenes antitestek alakultak ki, körülbelül 7%-nak ($n = 2$) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 0,3%-át teszi ki. Egy Crohn-betegségben szenvedő betegekkel legfeljebb 48 héten át végzett III. fázisú klinikai vizsgálat analízisében, ahol a betegeket subcutan indukcióval kezelték, amit subcutan fenntartó adagolási rend követett, a guszelkumabbal kezelt betegek megközelítőleg 9%-ánál ($n = 24$) alakultak ki gyógyszerellenes antitestek. Ezek közül a betegek közül 13%-nak ($n = 3$) voltak olyan antitestjei, amelyek neutralizálónak voltak minősíthetők, ami a guszelkumabbal kezelt betegek 1%-át teszi ki. A gyógyszerellenes antitesteket nem jártak alacsonyabb hatásossággal vagy az injekció beadási helyén kialakuló reakciókkal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatáság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A guszelkumabot intravénásan legfeljebb 1200 mg-os dózisban, valamint subcutan legfeljebb 400 mg-os dózisban, egyszeri adagolás mellett alkalmazták egy vizit alkalmával a klinikai vizsgálatok során, úgy hogy dóziskorlátozó toxicitás nem lépett fel. Túlادagolás esetén a betegnél a mellékhatások okozta valamennyi jel vagy tünet monitorozása, valamint megfelelő tüneti kezelés azonnali elkezdése szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, interleukin-inhibitorok, ATC-kód: L04AC16.

Hatásmechanizmus

A guszelkumab egy humán IgG1 λ monoklonális antitest (mAb), ami az antigénkötő helyen nagy specificitással és affinitással, szelektív módon kötődik az interleukin 23 (IL-23) proteinhez. Az IL-23 egy citokin, ami szerepet játszik a gyulladásos reakciókban és az immunválaszban. A guszelkumab blokkolja az IL-23 receptorához való kötődését, ezáltal gátolja a sejten belüli IL-23-dependens jelátviteli folyamatokat és a proinflammatorikus citokinek felszabadulását.

Az IL-23 szintje a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrében emelkedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az IL-23-szint a vastagbél szöveteiben emelkedett. *In vitro* modellekben kimutatták, hogy a guszelkumab azáltal gátolja az IL-23 biológiai aktivitását, hogy blokkolja a sejtfelszíni IL-23-receptorral való kölcsönhatását, megszakítja az IL-23 által mediált szignalizációt, aktivációt és citokinkaskadót. A guszelkumab plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben a klinikai hatását az IL-23 citokin útvonal blokkolásán keresztül fejti ki.

Kimutatták, hogy psoriasisban, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben az IL-23 legfőbb forrásai a gyulladt szövetekben lévő, Fc-gamma receptor-1-et (CD64) expresszáló myeloid sejtek. Igazolták, hogy a guszelkumab *in vitro* blokkolja az IL-23-at, és kötődik a CD64-hez. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a guszelkumab a gyulladás celluláris forrásánál képes neutralizálni az IL-23-at.

Farmakodinámiai hatások

Egy I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés az IL-23/Th17 útvonal gének és a psoriasis-asszociált génexpressziós profilok csökkent expresszióját eredményezte, amint azt a kiindulási eredményekhez képest a plakkos psoriasisban szenvedő betegek bőrlézióinak biopsziáiból nyert mRNS analízisei mutatták a 12. héten. Ugyanebben az I. fázisú vizsgálatban a guszelkumab-kezelés a psoriasis hisztológiai eredményeinek javulását is eredményezte a 12. héten, beleértve az epidermis vastagságának és a T-sejt sűrűségnek a csökkenését is. Emellett a II. fázisú és III. fázisú, plakkos psoriasisban végzett vizsgálatokban a szérumszintje IL-17A, IL-17F és IL-22 szintjének placebohoz viszonyított csökkenését észlelték a guszelkumabbal kezelt betegeknél. Ezek az eredmények konzisztensek a guszelkumab-kezelés mellett plakkos psoriasis esetén megfigyelt kedvező klinikai hatással.

Az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél a III. fázisú vizsgálatokban a vizsgálat megkezdésekor az akut fázis fehérje C-reaktív protein szérumszintje, a szérumszintje amyloid A és IL-6, valamint a Th17 effektor citokin IL-17A, IL-17F és IL-22 szérumszintje emelkedett volt. A guszelkumab a kezelés elkezdését követő 4 héten belül csökkentette ezeknek a fehérjéknek a szintjét. A guszelkumab a 24. hétre a kiindulási értékhez, valamint a placebohoz képest is tovább csökkentette ezeknek a proteineknek a szintjét.

A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a guszelkumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a C-reaktív protein (CRP) és a faecalis kalprotektin csökkenéséhez vezetett az indukció 12. hetére, ami aztán a fenntartó kezelés egy éve alatt is fennmaradt. Az IL-17A, az IL-22 és az IFN γ protein szérumszintjei már a 4. héten csökkentek, és a csökkenés folytatódott a 12 hetes indukció ideje alatt is. A guszelkumab a vastagbélnyálkahártya-biopsziák IL-17A-, IL-22- és IFN γ -RNS-szintjeit szintén csökkentette a 12. hétre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Colitis ulcerosa

A guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték (QUASAR intravénás indukciós vizsgálat, QUASAR fenntartó kezeléssel végzett vizsgálat és ASTRO subcutan indukciós vizsgálat) olyan közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszütemet adtak a kortikoszteroidokra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-merkaptopurin [6-MP]), a biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), egy Janus-kináz- (JAK-) inhibitorra és/vagy

szfingozin-1-foszfátreceptor-modulátorokra (SIPRM), amelyek csak az ASTRO vizsgálat tekintetében értelmezhetők, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre. Emellett a guszelkumab hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, II.b fázisú, az indukciós dózist kereső vizsgálatban értékelték (az indukciós dózis tartományát meghatározó QUASAR vizsgálat), amelybe hasonló, colitis ulcerosában szenvedő betegpopulációt vontak be, mint a III. fázisú indukciós vizsgálatba.

A betegségaktivitást a módosított Mayo-pontszámmal (*modified Mayo score* – mMS), egy 3 komponensű Mayo-pontszámmal (0–9) mérték, ami a következő alpontszámok összességéből állt (minden egyes alpontszám 0 és 3 közé esett): székletürítési gyakoriság alpontszám (*stool frequency subscore* – SFS), rectalis vérzés alpontszám (*rectal bleeding subscore* – RBS) és a központilag értékelt endoszkópia vizsgálati eredményének alpontszáma (*endoscopy subscore* – ES). A közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosa mMS pontszámát 5 és 9 közöttinek határozták meg, az RBS ≥ 1 , és az ES = 2 (jelentős erythema, hiányzó vascularis mintázat, nyálkahártya-sérülékenység és/vagy erosiók határozzák meg) vagy az ES = 3 volt (spontán vérzés és kifelélyesedés határozza meg).

Indukciós vizsgálat (induction study – IS): QUASAR IS

A QUASAR IS indukciós vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy 200 mg guszelkumabra vagy placebóra, amit intravénás infúzióban adtak a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten. Összesen 701 beteg eredményeit értékelték. A vizsgálat megkezdésekor a medián mMS 7 volt, a betegek 35,5%-ánál a kiindulási mMS 5–6 volt, 64,5%-uknál pedig az mMS 7–9 volt, továbbá a betegek 67,9%-ánál a kiindulási ES 3 volt. A medián életkor 39 év volt (tartomány: 18–79 év), 43,1%-uk volt nő, 72,5%-uk volt fehér bőrű, 21,4%-uk ázsiai és 1%-uk fekete bőrű.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, MTX, 6-MP, AZA és/vagy *per os* kortikoszteroidok stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 72,5%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,8%-a kapott immunmodulátorokat (MTX, 6-MP vagy AZA), és a betegek 43,1%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák és JAK-inhibitorok nem voltak megengedettek.

Összesen a betegek 49,1%-ánál legalább egy biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor korábban már sikertelennek bizonyult. Ezen betegek 87,5%-ánál korábban sikertelen volt egy TNF-blokkoló, 54,1%-ánál a vedolizumab és 18%-ánál egy JAK-inhibitor, míg 47,4%-uknál sikertelen volt 2 vagy több ezek közül a kezelések közül. Összesen a betegek 48,4%-a nem kapott korábban biológiai terápiát és JAK-inhibítort, míg 2,6%-uk kapott biológiai terápiát vagy JAK-inhibítort, amivel a kezelés nem volt sikertelen.

Az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció és az IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti remisszió (3. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban.

3. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya, a QUASAR IS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 200 mg, intravénás indukció ^a %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)
Klinikai remisszió^b			
Teljes populáció	8% (N = 280)	23% (N = 421)	15% (10%; 20%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	12% (N = 137)	32% (N = 202)	20% (12%; 28%)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 14%)
Tüneti remisszió^f			
Teljes populáció	21% (N = 280)	50% (N = 421)	29% (23%; 36%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	26% (N = 137)	60% (N = 202)	34% (24%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	14% (N = 136)	38% (N = 208)	24% (16%; 33%)
Endoszkópos gyógyulás^g			
Teljes populáció	11% (N = 280)	27% (N = 421)	16% (10%; 21%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	17% (N = 137)	38% (N = 202)	21% (12%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	5% (N = 136)	15% (N = 208)	10% (4%; 16%)
Klinikai válaszreakció^h			
Teljes populáció	28% (N = 280)	62% (N = 421)	34% (27%; 41%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	35% (N = 137)	71% (N = 202)	36% (26%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	20% (N = 136)	51% (N = 208)	32% (22%; 41%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	8% (N = 280)	24% (N = 421)	16% (11%; 21%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	11% (N = 137)	33% (N = 202)	22% (13%; 30%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	4% (N = 136)	13% (N = 208)	9% (3%; 15%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^j			
Teljes populáció	21% (N = 280)	41% (N = 421)	20% (13%; 26%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	29% (N = 137)	42% (N = 202)	12% (2%; 23%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	13% (N = 136)	38% (N = 208)	25% (17%; 34%)
IBDQ remisszió^k			
Teljes populáció	30% (N = 280)	51% (N = 421)	22% (15%; 29%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^d	34% (N = 137)	62% (N = 202)	28% (18%; 38%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^e	24% (N = 136)	39% (N = 208)	15% (5%; 25%)

- ^a Intravénás indukcióként 200 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten.
- ^b A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül.
- ^c $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján (a stratifikációs tényezőkre korrigálva: biológiai terápiára és/vagy JAK-inhibitor-kezelésre vonatkozó sikertelenségi státusz, és kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása a vizsgálat megkezdésekor).
- ^d További 7 beteg a placebo csoportban és 11 beteg a guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát vagy JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.
- ^e Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus–kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.
- ^f A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alpontszám 0.
- ^g Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.
- ^h A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.
- ⁱ A hisztológiai gyógyulás [neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyógyulás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.
- ^j A fáradékonyságot a 7. a számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót a kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.
- ^k A gyulladásos bélbetegség kérdőív (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) szerinti összpontszám ≥ 170 .

A QUASAR IS és az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatba szintén bevontak 48 olyan beteget, akiknek a kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az RBS ≥ 1 . Azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási mMS = 4 volt, a guszelkumab placebohoz viszonyított hatásossága, amit a 12. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyógyulással mértek, hasonló volt a közepesen súlyos vagy súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedők teljes populációjáéval.

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alpontszámok

A guszelkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alpontszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, és ezek tovább csökkentek a 12. hétig.

Fenntartó kezeléssel (maintenance study – MS) végzett vizsgálat: QUASAR MS

A QUASAR MS 568, olyan beteget értékelt, akik a guszelkumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban. A QUASAR MS-ben ezeket a betegeket úgy randomizálták, hogy subcutan fenntartó kezelési protokollként vagy 8 hetenként 100 mg guszelkumabot vagy 4 hetenként 200 mg guszelkumabot vagy placebót kaptak, 44 héten keresztül.

Az elsődleges végpont a 44. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 44. héten a másodlagos végpontok közé tartozott többek között a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás, a fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció és az IBDQ szerinti remisszió (4. táblázat).

A betegek szignifikánsan nagyobb aránya volt klinikai remisszióban a 44. héten mindkét, guszelkumabbal kezelt csoportban, mint a placebo esetén.

4. táblázat: A hatásossági végpontokat a 44. héten elérő betegek aránya, a QUASAR MS vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 100 mg q8w subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 200 mg q4w subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség (95%-os CI)	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^c					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	45% (N = 188)	50% (N = 190)	25% (16%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e

Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	58% (N = 96)	24% (12%; 36%)	29% (17%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	30% (19%; 42%)	32% (21%; 44%)
Tüneti remisszió^h					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	70% (N = 188)	69% (N = 190)	32% (23%; 41%) ^e	31% (21%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	46% (N = 108)	74% (N = 105)	76% (N = 96)	28% (15%; 40%)	28% (15%; 41%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	24% (N = 75)	65% (N = 77)	60% (N = 88)	39% (26%; 52%)	37% (23%; 50%)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszióⁱ					
Teljes populáció ^d	18% (N = 190)	45% (N = 188)	49% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	29% (20%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	24% (12%; 36%)	27% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	7% (N = 75)	40% (N = 77)	40% (N = 88)	32% (21%; 43%)	34% (23%; 45%)
Endoszkópos gyógyulás^j					
Teljes populáció ^d	19% (N = 190)	49% (N = 188)	52% (N = 190)	30% (21%; 38%) ^e	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	26% (N = 108)	53% (N = 105)	59% (N = 96)	27% (15%; 40%)	30% (18%; 42%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	45% (N = 77)	42% (N = 88)	36% (24%; 48%)	35% (23%; 46%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás^k					
Teljes populáció ^d	17% (N = 190)	44% (N = 188)	48% (N = 190)	26% (17%; 34%) ^e	30% (21%; 38%) ^e
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	23% (N = 108)	50% (N = 105)	56% (N = 96)	26% (14%; 38%)	30% (17%; 42%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	38% (N = 77)	39% (N = 88)	28% (16%; 39%)	31% (20%; 43%)
Klinikai válaszreakció^l					
Teljes populáció ^d	43% (N = 190)	78% (N = 188)	75% (N = 190)	34% (25%; 43%) ^e	31% (21%; 40%) ^e

Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	54% (N = 108)	83% (N = 105)	81% (N = 96)	29% (17%; 41%)	26% (14%; 39%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	28% (N = 75)	70% (N = 77)	67% (N = 88)	41% (27%; 54%)	39% (26%; 53%)
Fenntartott klinikai remisszió a 44. héten azoknál a betegeknek, akik klinikai remissziót értek el 12 héttel az indukció után					
Teljes populáció ^a	34% (N = 59)	61% (N = 66)	72% (N = 69)	26% (9%; 43%) ^m	38% (23%; 54%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	34% (N = 41)	65% (N = 43)	79% (N = 48)	31% (9%; 51%)	45% (25%; 62%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	27% (N = 15)	60% (N = 20)	56% (N = 18)	33% (-1%; 62%)	29% (-6%; 59%)
Endoszkópos normalizálódás^b					
Teljes populáció ^d	15% (N = 190)	35% (N = 188)	34% (N = 190)	18% (10%; 27%) ^c	17% (9%; 25%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	20% (N = 108)	38% (N = 105)	42% (N = 96)	17% (6%; 29%)	17% (6%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	8% (N = 75)	31% (N = 77)	24% (N = 88)	21% (10%; 33%)	16% (6%; 26%)
Fáradékonyságra vonatkozó válaszreakció^o					
Teljes populáció ^d	29% (N = 190)	51% (N = 188)	43% (N = 190)	20% (11%; 29%) ^c	13% (3%; 22%) ^m
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	36% (N = 108)	51% (N = 105)	53% (N = 96)	15% (2%; 28%)	16% (3%; 29%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	47% (N = 77)	32% (N = 88)	27% (13%; 40%)	13% (1%; 26%)
IBDQ szerinti remisszió^p					
Teljes populáció ^d	37% (N = 190)	64% (N = 188)	64% (N = 190)	26% (17%; 36%) ^c	26% (16%; 35%) ^c
Biológiai terápiában és JAK-inhibitor-kezelésben még nem részesült beteg ^f	49% (N = 108)	68% (N = 105)	74% (N = 96)	19% (6%; 32%)	24% (11%; 37%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia és/vagy JAK-inhibitor-kezelés ^g	19% (N = 75)	58% (N = 77)	53% (N = 88)	38% (26%; 50%)	35% (23%; 48%)

- ^a 100 mg guszelmumab, subcutan injekció formájában, 8 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.
- ^b 200 mg guszelmumab, subcutan injekció formájában, 4 hetenként, az indukciós kezelési protokollt követően.
- ^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenység nélkül.
- ^d Olyan betegek, akik a guszelmumab intravénás alkalmazása után klinikai válaszreakciót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.
- ^e $p < 0,001$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.
- ^f További 7 beteg a placebocsoportban, 6 beteg a 100 mg guszelmumabot kapó csoportban és 6 beteg a 200 mg guszelmumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, de ezek nem voltak sikertelenek.
- ^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab) és/vagy egy Janus–kináz- (JAK-) inhibitorra adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát.
- ^h A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; a rectalis vérzés alpontszám 0.
- ⁱ Nem igényel semmilyen kortikoszteroid-kezelést legalább 8 héttel a 44. hét előtt, és a 44. héten megfelel a klinikai remisszió kritériumainak is.
- ^j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül.
- ^k A hisztológiai gyulladás [neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulációs szövet a Geboes besorolási rendszer szerint] és az endoszkópos gyulladás kombinációja, a fenti meghatározás szerint.
- ^l A módosított Mayo-pontszám indukciós kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.
- ^m $p < 0,01$, a kezelések közti különbségre korrigálva (95%-os CI), a randomizációs stratifikációs tényezőkre korrigált Cochran–Mantel–Haenszel-féle módszer alapján.
- ⁿ Az endoszkópos alpontszám 0.
- ^o A fáradékonyságot a 7.a számú rövidített PROMIS-Fatigue kérdőívvel mérték. A fáradékonyságra vonatkozó válaszreakciót az indukciós kiindulási értékhez viszonyított ≥ 7 pontos javulásként határozták meg, ami klinikailag jelentősnek tekinthető.
- ^p A gyulladásoos bélbetegség kérdőív szerinti összpontszám ≥ 170 .
- ^q Olyan betegek, akik a guszelmumab intravénás alkalmazása után klinikai remissziót értek el a 12. héten, vagy a QUASAR indukciós vizsgálatban, vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban.
- ^r További 3 beteg a placebocsoportban, 3 beteg a 100 mg guszelmumabot kapó csoportban és 3 beteg a 200 mg guszelmumabot kapó csoportban részesült korábban biológiai terápiában vagy kapott JAK-inhibítort, és ezek nem voltak sikertelenek.

A QUASAR IS és QUASAR MS vizsgálatokban következetesen igazolták a guszelmumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól, testtömegtől és a korábbi biológiai terápiával vagy JAK-inhibitorral végzett kezeléstől.

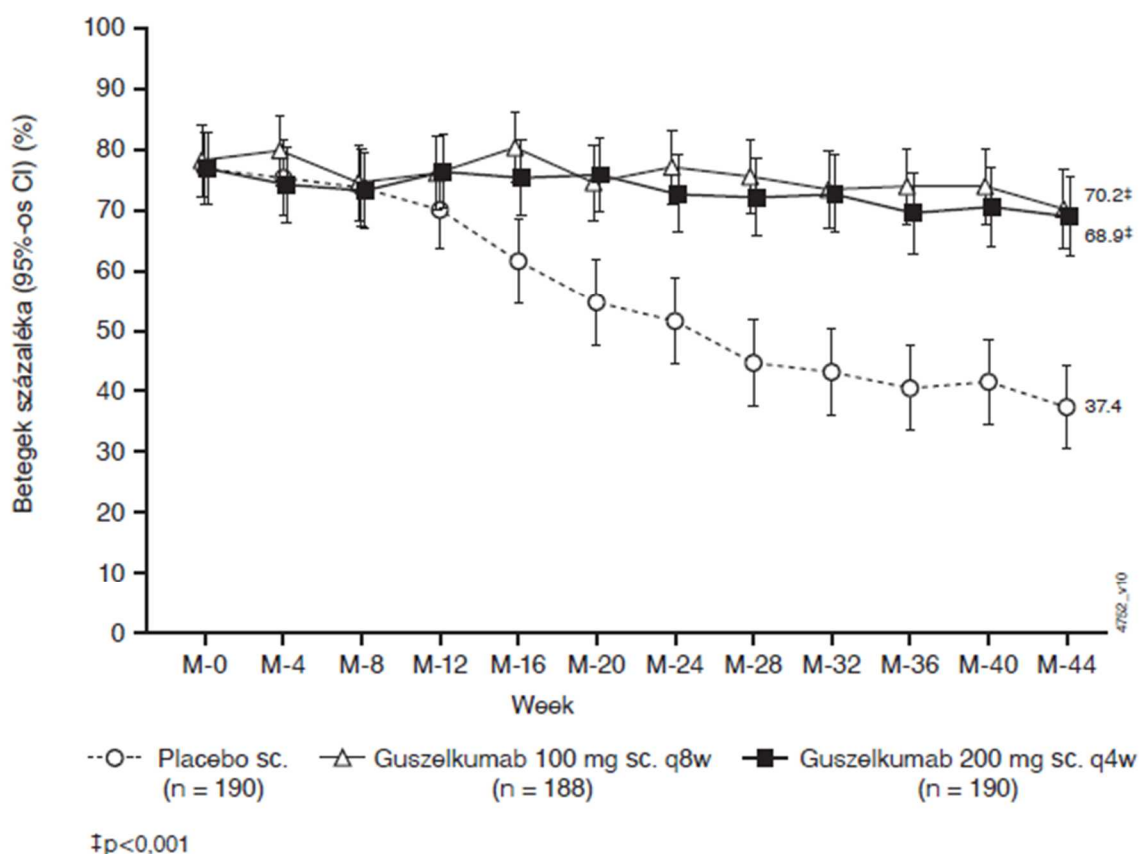
A QUASAR MS vizsgálatban az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknél további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guszelmumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg subcutan adagolással. A kétféle guszelmumab-dózist kapó csoport között $> 15\%$ -os, klinikailag jelentős számbeli különbségeket figyeltek meg a 44. héten a következő végpontokra vonatkozóan azoknál a betegeknél, akiknek a CRP-szintje > 3 mg/l volt az indukciós adagolás befejezése után: klinikai remisszió (200 mg q4w: 48%, illetve 100 mg q8w: 30%), a klinikai remisszió fenntartása (200 mg q4w: 88%, illetve 100 mg q8w: 50%), a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 30%), endoszkópos gyulladás (200 mg q4w: 52%, illetve 100 mg q8w: 35%), valamint hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyulladás (200 mg q4w: 46%, illetve 100 mg q8w: 29%).

A QUASAR MS vizsgálatba 31 olyan beteget vontak be, akiknek az indukciós kiindulási mMS pontszáma 4 volt, amin belül az ES 2 vagy 3 volt és az RBS ≥ 1 , és akik klinikai válaszreakciót értek el 12 héttel a guszelmumab intravénás adása után a QUASAR IS vagy az indukciós dózistartományt meghatározó QUASAR vizsgálatban. Ezeknél a betegeknél a guszelmumab placebóhoz viszonyított hatásossága, amit a 44. heti klinikai remisszióval, klinikai válaszreakcióval és az endoszkópos gyulladással mértek, hasonló volt a teljes populációéval.

Tüneti remisszió az idő függvényében

A QUASAR MS vizsgálatban a tüneti remisszió, amit 0-s vagy 1-es, az indukciós kiindulási értéket meg nem haladó székletürítési gyakoriság alpontszámmal, és 0-s rectalis vérzés alpontszámmal definiáltak, fennmaradt 44 héten keresztül mindkét guszelmumab kezelési csoportban, miközben a placebocsoportban csökkenést figyeltek meg (1. ábra):

1. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 44 hét során, a QUASAR MS vizsgálatban



A guszelkumab kiterjesztett kezelésre reagálók a 24. héten

Azok a guszelkumabbal kezelt betegek, akik nem mutattak klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak a 12., a 16. és a 20. héten. A QUASAR IS vizsgálatban 120, olyan guszelkumabbal kezelt beteg közül, aki nem mutatott klinikai válaszreakciót az indukció 12. hetében, 66 (55%) beteg ért el klinikai válaszreakciót a 24. héten. A 24. héten guszelkumabra reagáló betegek beléptek a QUASAR MS vizsgálatba, és 4 hetenként 200 mg guszelkumabot kaptak subcutan. A QUASAR MS vizsgálat 44. hetében 123 beteg közül 83-nál (67%) maradt fenn a klinikai válaszreakció, és a 123 beteg közül 37 (30%) ért el klinikai remissziót.

A hatásosság visszanyerése a guszelkumabra adott válasz elvesztése után

Tizenkilenc olyan, 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabot kapó beteg esetében, akiknél a válaszreakció elsődleges elvesztését tapasztalták (10%) a QUASAR MS vizsgálat 8. és 32. hete között, vak elrendezésben, 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabot kaptak, és ezek közül a betegek közül 11 (58%) ért el tüneti válaszreakciót, míg 5 beteg (26%) ért el tüneti remissziót 12 hét után.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

A hisztológiai remisszió meghatározása szerint a Geboes hisztológiai pontszám ≤ 2 B.0 (a neutrophilek hiánya a mucosában [mind a lamina propriában, mind az epitheliumban], nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulatiós szövet a Geboes besorolási rendszer szerint). A QUASAR IS vizsgálatban hisztológiai remissziót a guszelkumabbal kezelt betegek 40%-a ért el a 12. héten, míg a betegek 19%-a a placebocsoportban. A QUASAR MS vizsgálatban hisztológiai remissziót a 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 59%-a, a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 61%-a, míg a placebocsoportban a betegek 27%-a ért el a 44..

A nyálkahártya endoszkópos képének normalizálódása definíció szerint: ES = 0. A QUASAR IS vizsgálatban a guszelkumabbal kezelt betegek 15%-a, míg a placebocsoportban a betegek 5%-a ért el endoszkópos normalizálódást a 12. héten.

Kompozit hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-eredmények

A 8 hetente 100 mg vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek nagyobb arányban értek el együttes tüneti remissziót, endoszkópos normalizálódást, hisztológiai remissziót és 250 mg/kg-ot meg nem haladó faecalis kalprotektinszintet, mint azok, akik placebót kaptak (sorrendben 22% és 28%, illetve 9%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetében a guszelkumabot kapó betegeknél – a placebohoz képest – a vizsgálat megkezdésétől számítva nagyobb mértékű és klinikailag jelentős javulást mutattak a gyulladásos bélbetegségnél (*inflammatory bowel disease* – IBD) specifikus életminőség tekintetében, amit az IBDQ összpontszámával és az IBDQ minden részterületének (bélrendszeri tünetek, beleértve a hasi fájdalmat és a sürgető székelési ingert, szisztémás funkció, érzelmi funkció és szociális funkció) pontszámával mértek. Ezek a javulások a guszelkumabbal kezelt betegeknél a 44. hétig fennmaradtak a QUASAR MS vizsgálatban.

A colitis ulcerosával összefüggő hospitalizációk

A QUASAR IS vizsgálat 12. hetéig a guszelkumab-csoportban a betegek kisebb arányban kerültek kórházba colitis ulcerosa miatt (1,9%, 8/421), mint a placebocsoportban (5,4%, 15/280).

ASTRO

Az ASTRO vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placeboóra.

Összesen 418 beteg eredményeit értékelték. A betegek medián életkora 40 év volt (tartomány: 18–80 év), 38,8% volt nő; és 64,6% volt fehér bőrűként, 28,9% ázsiaiként és 3,1% fekete bőrűként azonosított.

A bevont betegeknél megengedett volt az orális aminoszalicilátok, immunmodulátorok (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy *per os* kortikoszteroidok (legfeljebb napi 20 mg prednizon vagy azzal egyenértékű szer) stabil dózisainak az alkalmazása. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 77,3%-a kapott aminoszalicilátokat, a betegek 20,1% kapott immunmodulátorokat és a betegek 32,8%-a kapott kortikoszteroidokat. Az egyidejűleg alkalmazott biológiai terápiák, JAK-inhibitorok vagy S1PRM hatóanyagok nem voltak megengedettek. A betegek összesen 40,2%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, JAK-inhibitorral és/vagy S1PRM-mel, 58,1%-uk nem kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, és 1,7%-uk kapott korábban biológiai, JAK-inhibitor-, illetve S1PRM-terápiát, ami nem volt sikertelen.

Az ASTRO vizsgálatban az elsődleges végpont a 12. héten mutatott, az mMS szerint definiált klinikai remisszió volt. A 12. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a tüneti remisszió, az endoszkópos gyógyulás, a klinikai válaszreakció és a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás (lásd 5. táblázat). A 24. héten a másodlagos végpontok közé tartozott a klinikai remisszió és az endoszkópos gyógyulás (lásd 6. táblázat).

5. táblázat: A hatásossági végpontokat a 12. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg Subcutan indukció ^a %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^b
Klinikai remisszió^c			
Teljes populáció	6% (N = 139)	28% (N = 139)	21% (15%; 28%) ^c

Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	9% (N = 79)	36% (N = 164)	27% (18%; 37%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	4% (N = 56)	16% (N = 112)	12% (3%; 20%)
Tüneti remisszió^d			
Teljes populáció	21% (N = 139)	51% (N = 279)	30% (22%; 39%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	25% (N = 79)	59% (N = 164)	34% (22%; 46%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	14% (N = 56)	41% (N = 112)	26% (13%; 39%)
Endoszkópos gyógyulás^h			
Teljes populáció	13% (N = 139)	37% (N = 279)	24% (17%; 32%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	46% (N = 164)	28% (17%; 40%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	24% (N = 112)	16% (6%; 26%)
Klinikai válaszreakcióⁱ			
Teljes populáció	35% (N = 139)	66% (N = 279)	31% (22%; 40%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	42% (N = 79)	71% (N = 164)	30% (17%; 43%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	25% (N = 56)	57% (N = 112)	31% (17%; 45%)
Hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásⁱ			
Teljes populáció	11% (N = 139)	30% (N = 279)	20% (12%; 27%) ^e
Biológiai terápiában, JAK-inhibitor- és S1PRM-kezelésben még nem részesült ^f	14% (N = 79)	38% (N = 164)	25% (14%; 35%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM-kezelés ^g	7% (N = 56)	19% (N = 112)	11% (1%; 20%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel–Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terápia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópos Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^c A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenysége nélkül

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett az indukciós kiindulási értékhez képest; valamint a rectalis vérzés alpontszáma 0

^e $p < 0,001$

^f További 4 beteg a placebocsoportban és 3 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRMet, és ezek nem voltak sikertelenek

^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

ⁱ A módosított Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított $\geq 30\%$ -os és ≥ 2 pontos csökkenése, emellett a rectalis vérzés alpontszám vagy ≥ 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1

^j Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül, valamint a Geboes-pontszám $\leq 3,1$ (neutrophil infiltratio a crypták $< 5\%$ -ában, nincs crypta destructio, és nincsenek erosiók, ulceratiók vagy granulatiós szövet a besorolási rendszer szerint)

6. táblázat: A hatásossági végpontokat a 24. héten elérő betegek aránya az ASTRO vizsgálatban

Végpont	Placebo %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 100 mg q8w Subcutan injekció ^a %	Guszelkumab 400 mg sc. indukció→ 200 mg q4w Subcutan injekció ^b %	Kezelések közti különbség a placebóval összehasonlítva (95%-os CI) ^c	
				Guszelkumab 100 mg	Guszelkumab 200 mg
Klinikai remisszió ^d					
Teljes populáció	9% (N = 139)	35% (N = 139)	36% (N = 140)	26% (17%; 35%) ^e	27% (18%; 36%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	13% (N = 79)	49% (N = 81)	43% (N = 83)	37% (24%; 50%)	31% (18%; 44%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	16% (N = 57)	27% (N = 55)	10% (-1%; 21%)	21% (9%; 34%)
Endoszkópos gyógyulás ^h					
Teljes populáció	12% (N = 139)	40% (N = 139)	45% (N = 140)	28% (18%; 38%) ^e	33% (23%; 42%) ^e
Biológiai terápiában, JAK- inhibitor- és S1PRM- kezelésben még nem részesült ^f	18% (N = 79)	54% (N = 81)	52% (N = 83)	37% (23%; 51%)	34% (21%; 48%)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia, JAK-inhibitor- és/vagy S1PRM- kezelés ^g	5% (N = 56)	19% (N = 57)	36% (N = 55)	13% (1%; 25%)	30% (17%; 44%)

^a Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 100 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 8 hetenként

^b Subcutan indukcióként 400 mg guszelkumab a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten, a továbbiakban pedig 200 mg guszelkumab sc. fenntartó kezelés 4 hetenként

^c A kezelések közti korrigált különbség és a CI-k értéke a gyakori kockázati különbségen alapult, amelyet a rétegek Mantel-Haenszel-féle súlyozásával és a variancia Sato-féle becslőfüggvényével állapítottak meg. A stratifikációhoz alkalmazott változók a következők voltak: korábban alkalmazott biológiai terápia, JAK-inhibitor és/vagy S1PRM sikertelensége (volt vagy nem), és a kiindulási endoszkópiás Mayo-alpontszám (közepes [2] vagy súlyos [3]).

^d A székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, a rectalis vérzés alpontszám 0, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, nyálkahártya-sérülékenysége nélkül

^e p < 0,001

^f További 4 beteg a placebocsoportban, 1 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban és 2 beteg a 200 mg guszelkumabot kapó csoportban kapott korábban biológiai terápiát, JAK-inhibitor vagy S1PRM-et, és ezek nem voltak sikertelenek

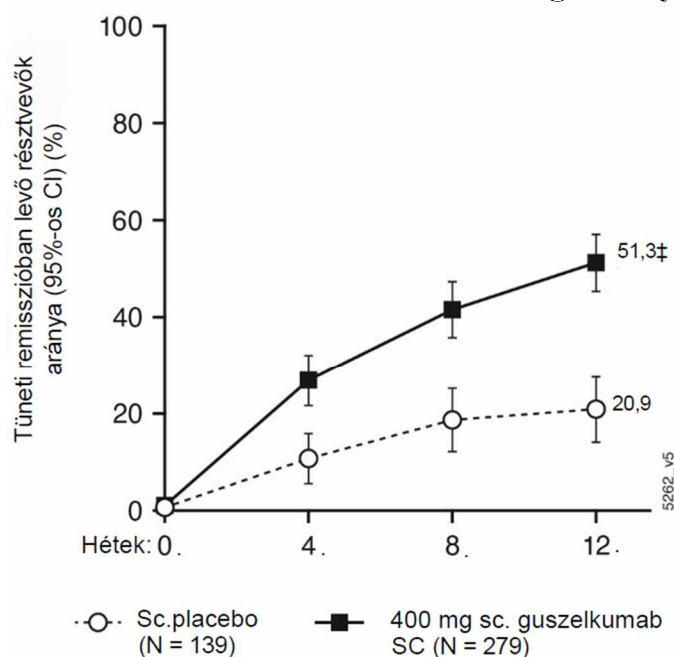
^g Beleértve a colitis ulcerosa kezelése során alkalmazott biológiai terápiára (TNF-blokkolók, vedolizumab), JAK-inhibitorra és/vagy S1PRM-re adott inadekvát válaszreakciót, az ezekre adott válaszreakció megszűnését, és az ezekkel szembeni intoleranciát

^h Az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1, a nyálkahártya sérülékenysége nélkül

Tüneti remisszió az idő függvényében

Az ASTRO vizsgálatban nagyobb arányban észleltek tüneti remissziót a guszelkumabot kapó kezelési csoportban, mint a placebocsoportban (a tüneti remisszió meghatározása: a székletürítési gyakoriság alpontszám 0 vagy 1, és nem emelkedett a kiindulási értékhez képest, valamint a rectalis vérzés megfigyelt alpontszáma 0 a 12. hétig) (2. ábra):

2. ábra: A tüneti remisszióban lévő betegek aránya a 12 hét során, az ASTRO vizsgálatban



†p<0,001

Rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponyszámok

A guselkumabbal kezelt betegeknél a rectalis vérzés és székletürítési gyakoriság alponyszámok csökkenését figyelték meg már a 2. héten, placebóval összehasonlítva.

Hisztológiai és endoszkópos vizsgálatok

Hisztológiai remissziót a 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegek 44%-a ért el a 12. héten, míg ugyanennek aránya 20% volt a placebocsoportban.

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél a 24. héten endoszkópos normalizálódást elérő betegek aránya 21% volt azok körében, akik 100 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 16. héten és azt követően 8 hetenként, illetve 26% volt azoknál, akik 200 mg-os subcutan injekcióban beadott guselkumabot kaptak a 12. héten és azt követően 8 hetenként, míg ugyanennek aránya 4% volt a placebocsoportban.

Hasi fájdalom és székletürítési inger

A 400 mg-os subcutan indukciós guselkumabbal kezelt betegeknél, a placebóval kezeltékhez képest nagyobb volt azok aránya, akiknél nem jelentkezett hasi fájdalom (56% ill. 31%), valamint nem lépett fel sürgető székletürítési inger (49% ill. 24%) a 12. héten.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A betegségsspecifikus, egészségi állapottal összefüggő életminőséget az IBDQ alkalmazásával határozták meg. A kombinált, 400 mg sc. guselkumabot kapó csoportban a betegek nagyobb arányban (61%) érték el az IBDQ szerinti remissziót a 12. héten, mint a placebocsoportban (34%).

Crohn-betegség

A guselkumab hatásosságát és biztonságosságát három, III. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték olyan aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegeknél, akik inadekvát válaszreakciót adtak bármelyik *per os* adott kortikoszteroidra, a konvencionális immunmodulátorokra (AZA, 6-MP, MTX) és/vagy a biológiai terápiára (TNF blokkolók vagy vedolizumab), vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre: két, azonos elrendezésű, 48 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo- és aktív kontrollos (usztekinumab), párhuzamos csoportú vizsgálat (GALAXI 2 és GALAXI 3), valamint egy 24 hetes, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálat

(GRAVITI). Mindhárom vizsgálat elrendezése mindvégig azonos kezeléssel végzett vizsgálat volt: a guszelkumabra (vagy a GALAXI 2 és GALAXI 3 esetén usztekinumabra) randomizált betegeknél a vizsgálat időtartama alatt megtartották a kiosztott kezelést.

GALAXI 2 és GALAXI 3

A GALAXI 2 és GALAXI 3 III. fázisú vizsgálatokban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség definíciója a Crohn-betegség aktivitási index [*Crohn's Disease Activity Index – CDAI*] pontszám ≥ 220 és ≤ 450 volt, és a Crohn-betegség esetén az egyszerű endoszkópos pontszám (*Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease – SES-CD*) ≥ 6 volt (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknél). A GALAXI 2/3 kiegészítő kritériumai közé tartozott a napi átlagos székletürítési gyakoriság (*stool frequency – SF*) > 3 vagy a napi átlagos hasi fájdalom (*abdominal pain – AP*) pontszám > 1 .

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatokban a betegeket 2:2:2:1 arányban randomizálták 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy 200 mg guszelkumab intravénás indukcióra a 0., a 4. és a 8. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy megközelítőleg 6 mg/kg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, vagy placebo. A placebo non-reszponderek usztekinumabot kezdtek kapni a 12. héten.

Összesen 1021 beteget értékelt a GALAXI 2 (n = 508) és GALAXI 3 (n = 513) vizsgálatban. A medián életkor 34 év volt (tartomány: 18–83 év), 57,6%-uk volt férfi, és 74,3%-uk volt fehér bőrként, 21,3%-uk ázsiaiként és 1,5%-uk fekete bőrként azonosított.

A GALAXI 2 vizsgálatban a betegek 52,8%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,6% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 7,5% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,9%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 5,3%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 37,4%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 29,9%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 3 vizsgálatban a betegek 51,9%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával (50,3% volt intoleráns legalább 1, korábbi anti-TNF α kezelésre, vagy az sikertelen volt, és 9,6% volt intoleráns a korábbi vedolizumab-terápiára, vagy az sikertelen volt), a betegek 41,5%-a nem kapott korábban biológiai terápiát, és 6,6%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 36,1%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 30,2%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálat társprimer és fő másodlagos végpontjainak eredményeit – a placeboéval összehasonlítva – a 7. táblázat (12. hét) és a 8. táblázat (48. hét) mutatja be. A 48. héten a fő másodlagos végpontok usztekinumabhoz hasonlított eredményeit a 9. és 10. táblázat mutatja be.

7. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 12. héten a társprimer és fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab, illetve a placebo esetén

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %	Placebo %	Guszelkumab, intravénás indukció ^a %
Társprimer hatásossági végpontok				
Klinikai remisszió^b a 12. héten				
Teljes populáció	22% (N = 76)	47% ⁱ (N = 289)	15% (N = 72)	47% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	18% (N = 34)	50% (N = 121)	15% (N = 27)	50% (N = 123)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	23% (N = 39)	45% (N = 150)	15% (N = 39)	47% (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 12. héten				
Teljes populáció	11% (N = 76)	38% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	36% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	15% (N = 34)	51% (N = 121)	22% (N = 27)	41% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	5% (N = 39)	27% (N = 150)	8% (N = 39)	31% (N = 150)
Fő másodlagos hatásossági végpontok				
PRO-2 remisszió^f a 12. héten				
Teljes populáció	21% (N = 76)	43% ⁱ (N = 289)	14% (N = 72)	42% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	24% (N = 34)	43% (N = 121)	15% (N = 27)	47% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	13% (N = 39)	41% (N = 150)	13% (N = 39)	39% (N = 150)
Fáradékonyság válaszreakció^g a 12. héten				
Teljes populáció	29% (N = 76)	45% ^j (N = 289)	18% (N = 72)	43% ⁱ (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	32% (N = 34)	48% (N = 121)	19% (N = 27)	46% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	26% (N = 39)	41% (N = 150)	18% (N = 39)	43% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^e a 12. héten				
Teljes populáció	1% (N = 76)	15% (N = 289)	8% (N = 72)	16% (N = 293)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	3% (N = 34)	22% (N = 121)	19% (N = 27)	25% (N = 123)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^d	0% (N = 39)	9% (N = 150)	0% (N = 39)	9% (N = 150)

^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten – Ebben az oszlopban két guszelkumab terápiás csoportot vontak össze, mivel a betegek ugyanazt az intravénás indukciós adagolási rendet kapták a 12. hét előtt.

^b A klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150.

^c További 9 beteg a placebocsoportban és 38 beteg a 200 mg intravénás guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^d Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók vagy vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: SES-CD-pontszám $\geq$ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám $\leq$ 2.

^f A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^g A fáradékonyság válaszreakció a meghatározás szerint: a *PROMIS Fatigue Short Form 7a* kérdőív szerinti, legalább 7 pontos javulás.

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\leq$ 2.

ⁱ $p < 0,001$

^j $p < 0,05$

8. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b	Placebo (N = 72)	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^b
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^c a 48. héten^f						
Teljes populáció	12% (N = 76)	45% ^e (N = 143)	51% ^e (N = 146)	14% (N = 72)	44% ^e (N = 143)	48% ^e (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten^f						
Teljes populáció	7% (N = 76)	38% ^e (N = 143)	38% ^e (N = 146)	6% (N = 72)	33% ^e (N = 143)	36% ^e (N = 150)

- ^a 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.
- ^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.
- ^c A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.
- ^d Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≥ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2.
- ^e p < 0,001
- ^f Azokat a résztvevőket, akik a 12. héten megfeleltek az inadekvát válaszreakció kritériumainak, a 48. héten non-reszpondereknek tekintették, a terápia karra való tekintet nélkül.

9. táblázat: A GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab, intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció→ 90 mg q8w subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció→ 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab, intravénás indukció→ 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten						
Teljes populáció	39% (N = 143)	42% (N = 143)	49% (N = 146)	28% (N = 148)	41% ^k (N = 143)	45% ^k (N = 150)
Endoszkópos válaszreakció^e a 48. héten^l						
Teljes populáció	42% (N = 143)	49% (N = 143)	56% (N = 146)	32% (N = 148)	47% (N = 143)	49% (N = 150)
Endoszkópos remisszió^f a 48. héten						
Teljes populáció	20% (N = 143)	27% (N = 143)	24% (N = 146)	13% (N = 148)	24% ^k (N = 143)	19% (N = 150)
Klinikai remisszió^g a 48. héten						
Teljes populáció	65% (N = 143)	64% (N = 143)	75% (N = 146)	61% (N = 148)	66% (N = 143)	66% (N = 150)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió^h a 48. héten^l						
Teljes populáció	61% (N = 143)	63% (N = 143)	71% (N = 146)	59% (N = 148)	64% (N = 143)	64% (N = 150)
Tartós klinikai remisszióⁱ a 48. héten						
Teljes populáció	45% (N = 143)	46% (N = 143)	52% (N = 146)	39% (N = 148)	50% (N = 143)	49% (N = 150)

PRO-2 remisszió^j a 48. héten

Teljes populáció	59% (N = 143)	60% (N = 143)	69% (N = 146)	53% (N = 148)	58% (N = 143)	56% (N = 150)
------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------	------------------

^a 6 mg/ttkg usztekinumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekinumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guszelkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^f Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^g A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

^h A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 a 48. héten, és a betegek nem kapnak kortikoszteroidokat a 48. héten.

ⁱ A tartós klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 az összes vizit $\geq 80\%$ -ára vonatkozóan, a 12. hét és a 48. hét között (a 10 vizitből legalább 8), amelynek tartalmaznia kell a 48. hetet is.

^j A PRO-2 remisszió a meghatározás szerint: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

^k $p < 0,05$

^l A 48. heti válaszreakciókat a 12. héten adott klinikai válaszreakcióra való tekintet nélkül értékelték.

10. táblázat: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban a 48. héten a hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva az usztekinumabbal

	Usztekinumab 6 mg/kg intravénás indukció → 90 mg q8w, subcutan injekció ^a	Guszelkumab intravénás indukció → 100 mg q8w subcutan injekció ^b	Guszelkumab, intravénás indukció → 200 mg q4w subcutan injekció ^c
Klinikai remisszió a 48. héten és endoszkópos válaszreakció^d a 48. héten			
Teljes populáció	34% (N = 291)	42% (N = 286)	47% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	51% (N = 116)	55% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	26% (N = 156)	37% (N = 153)	41% (N = 147)
Endoszkópos válaszreakció^g a 48. héten			
Teljes populáció	37% (N = 291)	48% (N = 286)	53% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	43% (N = 121)	59% (N = 116)	59% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	31% (N = 156)	43% (N = 153)	47% (N = 147)
Endoszkópos remisszió^h a 48. héten			
Teljes populáció	16% (N = 291)	25% (N = 286)	21% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^e	19% (N = 121)	34% (N = 116)	27% (N = 128)

Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	13% (N = 156)	21% (N = 153)	14% (N = 147)
Klinikai remisszióⁱ a 48. héten			
Teljes populáció	63% (N = 291)	65% (N = 286)	70% (N = 296)
Biológiai terápiában még nem részesült ^c	75% (N = 121)	73% (N = 116)	77% (N = 128)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^f	53% (N = 156)	61% (N = 153)	64% (N = 147)

^a 6 mg/ttkg usztekimumab intravénás indukció a 0. héten, amit 8 hetente 90 mg usztekimumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^b 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 8 hetente 100 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^c 200 mg guselkumab intravénás indukció a 0., a 4. és a 8. héten, amit 4 hetente 200 mg guselkumab subcutan adása követett, legfeljebb 48 héten keresztül.

^d A klinikai remisszió és az endoszkópos válaszreakció kombinációja, az alábbi meghatározás szerint.

^e További 14 beteg az usztekimumab-csoportban, 21 beteg a 4 hetente 200 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban és 17 beteg a 8 hetente 100 mg-ot subcutan kapó guselkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^f Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^g Az endoszkópos válaszreakció a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

^h Az endoszkópos remisszió a meghatározás szerint: a SES-CD-pontszám ≤ 2 .

ⁱ A klinikai remisszió a meghatározás szerint: a CDAI-pontszám < 150 .

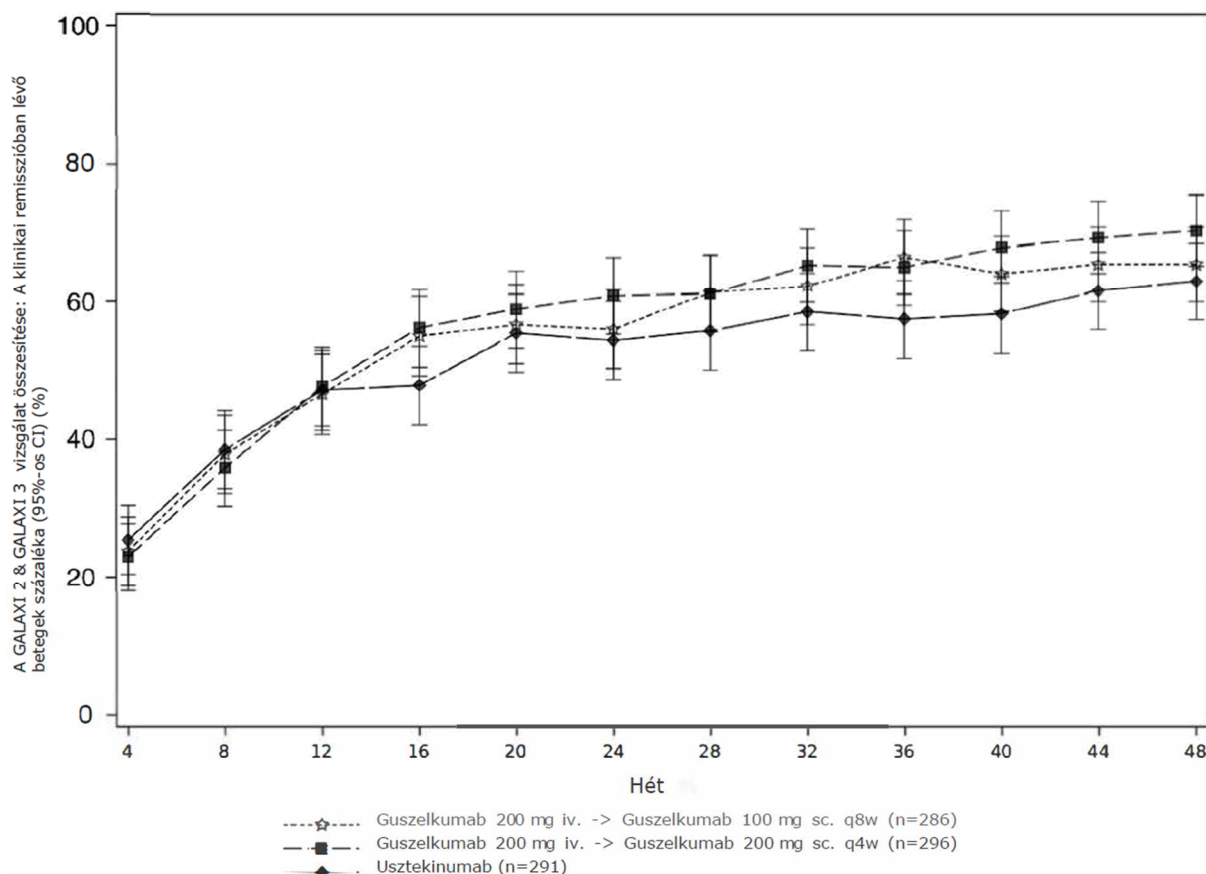
A GALAXI 2 és a GALAXI 3 vizsgálatokban következetesen igazolták a guselkumab hatásosságát és biztonságosságát, függetlenül az életkortól, nemtől, rassztól és a testtömegtől.

A GALAXI III. fázisú vizsgálatok összesített szubpopulációs analíziseiben az indukciós adagolás befejezése után is jelentős gyulladásban szenvedő betegeknél további kedvező hatást észleltek a 4 hetente alkalmazott, 200 mg subcutan guselkumab-kezelés mellett, összehasonlítva a 8 hetente alkalmazott 100 mg-os subcutan fenntartó adagolási renddel. Klinikailag jelentős különbséget figyeltek meg a két guselkumab dóziscsoportban azok között a betegek között, akiknek a CRP-szintje > 5 mg/l volt az indukció befejezése után, a következő végpontok tekintetében: klinikai remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 54,1%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 71,0%); endoszkópos válaszreakció a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 36,5%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 50,5%); és PRO-2 remisszió a 48. héten (100 mg subcutan 8 hetente: 51,8%, illetve 200 mg subcutan 4 hetente: 61,7%).

Klinikai remisszió az idő múlásával

A CDAI-pontszámokat minden egyes betegvizit alkalmával dokumentálták. A klinikai remisszióban lévő betegek arányát a 48 hét alatt a 3. ábra mutatja be.

3. ábra: Az összesített GALAXI 2 és GALAXI 3 vizsgálatban klinikai remisszióban lévő betegek aránya a 48 hét alatt



Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A kiindulási értékhez viszonyított, nagyobb mértékű javulás volt észlelhető a 12. héten a guszelkumabbal kezelt csoportban az IBDQ összpontszámmal mért, gyulladásos bélbetegségnél (IBD) specifikus életminőség tekintetében, mint a placebo esetén. A javulás 48 héten keresztül fennmaradt mindkét vizsgálatban.

GRAVITI

A III. fázisú GRAVITI vizsgálatban az aktív, közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegség meghatározása a következő volt: a CDAI-pontszám ≥ 220 és ≤ 450 és a CD (SES-CD) ≥ 6 (vagy ≥ 4 az izolált ileum betegségben szenvedő betegeknél), és a napi átlagos SF ≥ 4 vagy a napi átlagos AP-pontszám ≥ 2 .

A GRAVITI vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy a 0., a 4. és a 8. héten adott 400 mg guszelkumab subcutan indukcióra, amit fenntartó kezelésként 4 hetente 200 mg guszelkumab subcutan adása követett, vagy placebo-ra. A placebocsoportban minden olyan beteg, aki megfelelt a mentő kezelés kritériumainak, 400 mg guszelkumab subcutan indukciós adagolást kapott a 16., a 20. és a 24. héten, amit 8 hetente 100 mg guszelkumab subcutan adása követett.

Összesen 347 beteget értékelték. A betegek medián életkora 36 év volt (tartomány: 18–83 év), 58,5%-uk volt férfi, és 66%-uk volt fehér bőrűként, 21,9%-uk ázsiaiaként és 2,6%-uk fekete bőrűként azonosított.

A GRAVITI vizsgálatban a betegek 46,4%-ánál volt korábban sikertelen a kezelés legalább egy biológiai terápiával, 46,4%-uk nem kapott korábban biológiai terápiát, és 7,2%-uk kapott korábban biológiai terápiát, ami nem volt sikertelen. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 29,7%-a kapott *per os* kortikoszteroidokat, és a betegek 28,5%-a kapott konvencionális immunmodulátorokat.

A társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontok eredményeinek placebóval történő összehasonlítását a 12. héten, a 11. táblázat mutatja be.

11. táblázat: A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten a társprimer és a fő másodlagos hatásossági végpontokat elérő betegek aránya a guszelkumab esetén, összehasonlítva a placebóval

	Placebo	Guszelkumab 400 mg subcutan injekció ^a
Társprimer hatásossági végpontok		
Klinikai remisszió^b a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	56% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	25% (N = 56)	50% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	60% (N = 108)
Endoszkópos válaszreakció^f a 12. héten		
Teljes populáció	21% (N = 117)	41% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	27% (N = 56)	49% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	33% (N = 108)
Fontos másodlagos hatásossági végpontok		
Klinikai válaszreakció^g a 12. héten		
Teljes populáció	33% (N = 117)	73% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	38% (N = 56)	68% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	28% (N = 53)	78% (N = 108)
PRO-2 remisszió^h a 12. héten		
Teljes populáció	17% (N = 117)	49% ^c (N = 230)
Biológiai terápiában még nem részesült ^d	18% (N = 56)	44% (N = 105)
Korábbi, sikertelen biológiai terápia ^e	17% (N = 53)	52% (N = 108)

^a 400 mg guszelkumab subcutan a 0. héten, a 4. héten és a 8. héten

^b Klinikai remisszió: CDAI-pontszám < 150

^c p < 0,001

^d További 8 beteg a placebocsoportban és 17 beteg a subcutan 400 mg guszelkumab-csoportban kapott korábban biológiai terápiát, de az nem volt sikertelen.

^e Beleértve az inadekvát válaszreakciót, a válaszreakció megszűnését vagy a biológiai terápiával (TNF-blokkolók, vedolizumab) szembeni intoleranciát a Crohn-betegség esetén.

^f Endoszkópos válaszreakció: a SES-CD pontszám $\geq$ 50%-os javulása a vizsgálat megkezdésétől kezdve.

^g Klinikai válaszreakció: a CDAI-pontszám $\geq$ 100 pontos csökkenése a vizsgálat megkezdésétől kezdve vagy a CDAI-pontszám < 150.

^h PRO-2 remisszió: az AP napi átlagpontszám 1 vagy annál alacsonyabb, az SF napi átlagpontszám 3 vagy annál alacsonyabb, és az AP vagy SF kiindulási értékéhez képest nincs romlás.

A 24. héten a 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal vagy 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek szignifikánsan nagyobb aránya ért el klinikai remissziót, szemben a placebóval kezelt betegekkel (sorrendben 60,9% és 58,3% vs. 21,4%, a p-érték mindkét esetben < 0,001). A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 60%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 66,1%-a ért el klinikai remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

A 400 mg subcutan guszelkumab indukcióval, majd azt követően 8 hetente 100 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 44,3%-a, míg a 4 hetente 200 mg subcutan guszelkumabbal kezelt betegek 51,3%-a ért el endoszkópos remissziót a 48. héten (mindkét esetben a p-érték < 0,001, a placebóhoz viszonyítva).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

A GRAVITI vizsgálatban a 12. héten és a 24 héten az IBDQ összpontszámmal mért, IBD-nél specifikus életminőség placebohoz viszonyított, klinikailag jelentős javulását figyelték meg.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a guszelkumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően colitis ulcerosában és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egyszeri 100 mg-os subcutan injekció egészséges vizsgálati alanyoknak történt adása után a guszelkumab $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ -es ($\pm$ SD) maximális szérumkoncentrációt (C_{max}) ért el az adagolást követően megközelítőleg 5,5 nappal. Becslések szerint a guszelkumab abszolút biohasznosulása egy egyszeri 100 mg-os subcutan injekció beadása után megközelítőleg 49% volt egészséges vizsgálati alanyoknál.

Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a guszelkumab a 20. hétre érte el a dinamikus egyensúlyi állapotú szérumkoncentrációt, 100 mg guszelkumab 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő subcutan beadását követően. A dinamikus egyensúlyi állapotú átlagos ($\pm$ SD) szérum guszelkumab völgykoncentráció két III. fázisú vizsgálatban a plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ és $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$ volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai az arthritis psoriaticában szenvedő betegeknél hasonlóak voltak a psoriasisos betegeknél észleltekhöz. 100 mg guszelkumab a 0., 4., majd azt követően minden 8. héten történő, subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérum völgykoncentrációja szintén megközelítőleg 1,2 mikrogramm/ml volt. 100 mg guszelkumab 4 hetenkénti subcutan alkalmazását követően a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú, szérum völgykoncentrációja megközelítőleg $3,8 \mu\text{g/ml}$ volt.

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak a colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. A javasolt intravénás indukciós adagolási rend szerint a 0., a 4. és a 8. héten alkalmazott 200 mg guszelkumab beadása után a guszelkumab átlagos szérum-csúcskoncentrációja a 8. héten $68,27 \mu\text{g/ml}$ volt a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, és $70,5 \mu\text{g/ml}$ a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

A javasolt, 0., 4. és 8. héten adott 400 mg-os guszelkumab subcutan indukciós adagolási rend után a guszelkumab átlagos szérum csúcskoncentrációját a 8. héten $28,8 \mu\text{g/ml}$ -re becsülték a colitis ulcerosás betegeknél, valamint $27,7 \mu\text{g/ml}$ -re becsülték a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél. A javasolt indukciós adagolási rend után a teljes szisztémás expozíció (AUC) hasonló volt a subcutan és az intravénás indukciót követően.

Colitis ulcerosában szenvedő betegeknél a guszelkumab átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérum-völgykoncentrációja a 8 hetenként 100 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően megközelítőleg $1,4 \mu\text{g/ml}$, a 4 hetenként 200 mg guszelkumabbal végzett subcutan fenntartó adagolást követően pedig megközelítőleg $10,7 \mu\text{g/ml}$ volt.

Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a 8 hetenként 100 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után az átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú szérum guszelkumab völgykoncentráció $1,2 \mu\text{g/ml}$, míg a 4 hetenként 200 mg guszelkumab fenntartó subcutan adagolása után $10,1 \mu\text{g/ml}$ volt.

Eloszlás

Egészséges vizsgálati alanyoknak történő egyszeri intravénás adás után a terminális fázis alatti átlagos eloszlási térfogat (V_z) megközelítőleg a 7 és 10 liter közötti tartományba esett a vizsgálatokban.

Biotranszformáció

A guszelkumab pontos metabolizálódási útvonalát nem határozták meg. Mint humán IgG monoklonális antitest, a guszelkumab a katabolikus útvonalakon keresztül, az endogén IgG-kkel azonos módon, várhatóan kis peptidekké és aminosavakká degradálódik.

Elimináció

Egészséges vizsgálati alanyoknál egyszeri intravénás adagolás után az átlagos szisztémás clearance (CL) 0,288–0,479 l/nap tartományba esett a vizsgálatokban. A guszelkumab átlagos felezési ideje ($T_{1/2}$) megközelítőleg 17 nap volt egészséges vizsgálati alanyoknál, és körülbelül 15–18 nap plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél a vizsgálatokban, és körülbelül 17 nap a colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél.

A populációs farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a nem szteroid gyulladáscsökkentők, az AZA, a 6-MP, a *per os* adott kortikoszteroidok és a szokásos szintetikus DMARD-ok, mint például az MTX egyidejű alkalmazása nem befolyásolta a guszelkumab clearance-ét.

Linearitás/nonlinearitás

A guszelkumab szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) a 10–300 mg egyszeri subcutan injekciók adása után egészséges vizsgálati alanyoknál vagy plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél megközelítőleg a dózissal arányosan növekedett. A colitis ulcerosában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a guszelkumab szérumkoncentrációi a dózissal megközelítőleg arányosak voltak az intravénás alkalmazást követően.

Gyermekek és serdülők

A guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságait colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő gyermek- és serdülőkorú betegeknél nem vizsgálták.

Idősek

Idős betegekkel nem végeztek specifikus vizsgálatokat. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, plakkos psoriasisban szenvedő, 1384 beteg közül összesen 70 volt 65 éves vagy idősebb, és 4 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumab expozíciónak kitett, arthritis psoriaticában szenvedő, 746 beteg közül összesen 38 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és nem volt 75 éves vagy idősebb beteg. A II./III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, colitis ulcerosában szenvedő 859 beteg közül összesen 52 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 9 beteg volt 75 éves vagy idősebb. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban guszelkumabbal kezelt, és a populációs farmakokinetikai analízisbe bevont, Crohn-betegségben szenvedő, 1009 beteg közül összesen 39 beteg volt 65 éves vagy idősebb, és 5 beteg volt 75 éves vagy idősebb.

A plakkos psoriasisban, arthritis psoriaticában, colitis ulcerosában és Crohn-betegségben szenvedő betegek populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a legalább 65 éves betegeknél nem volt a becsült CL/F-ben észlelhető, nyilvánvaló változás a 65 évnél fiatalabb betegekhöz képest, ami arra utal, hogy az idős betegeknél a dózis módosítása nem szükséges.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Nem végeztek specifikus vizsgálatot a vese- vagy májkárosodásnak a guszelkumab farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatása meghatározására. Az intakt guszelkumabnak, ami egy IgG típusú monoklonális antitest, renális eliminációja várhatóan alacsony, és csekély jelentőségű. Ehhez hasonlóan, a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja az IgG típusú monoklonális antitest guszelkumab clearance-ét, ami főként intracellularis katabolizmuson keresztül eliminálódik. A populációs farmakokinetikai analízisek alapján a kreatinin-clearance vagy a májfunkció nem gyakorolt jelentős hatást a guszelkumab clearance-ére.

Testtömeg

A guszelkumab clearance-e és eloszlási térfogata a testtömeg növekedésével együtt növekszik, ugyanakkor a megfigyelt klinikai vizsgálati adatok azt mutatják, hogy a dózis testtömeg szerinti módosítása nem indokolt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, reprodukcióra-, pre- és posztnatális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a guszelkumab intravénás és subcutan alkalmazási módokat mellett jól tolerálható volt. A majmoknak adott hetenkénti 50 mg/kg-os subcutan dózis olyan expozíciós (AUC) értékeket eredményezett, amelyek legalább 23-szorosan meghaladták az intravénásan adott 200 mg-os dózist követő maximális klinikai expozíciót. Ezenkívül a közönséges makákókkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban vagy egy célzott cardiovascularis farmakológiai biztonságossági vizsgálatban nem észleltek káros immunotoxicitási vagy cardiovascularis farmakológiai biztonságossági hatásokat.

Nem észleltek preneoplasticus elváltozásokat a legfeljebb 24 hétig kezelt állatok kórszövettani vizsgálatakor, vagy a 12 hetes regenerációs időszak után, amely alatt a hatóanyag kimutatható volt a szérumban.

A guszelkumabbal mutagenitási és karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

A 28. posztnatális napon a guszelkumab nem volt kimutatható a közönséges makákók anyatejében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

EDTA-dinátrium-dihidrát
hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
metionin
poliszorbát 80 (E433)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető. A Tremfya kizárólag 0,9%-os (9 mg/ml) nátrium-klorid-oldattal hígítható. A Tremfya-t nem szabad egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel

együtt beadni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Hígított oldatos infúzió

A hígított infúziós oldat szobahőmérsékleten, legfeljebb 25 °C-on, maximum 10 órán át tárolható. A szobahőmérsékleten történő tárolás ideje akkor kezdődik, amikor a hígított oldat elkészült. Az infúzió beadását az infúziós zsákban történő hígítást követő 10 órán belül be kell fejezni.

Nem fagyasztható!

Az infúziós oldat fel nem használt részét ki kell dobni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Bontatlan injekciós üveg

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

200 mg hatóanyagot tartalmazó, oldatos infúzióhoz való koncentrátum, butilgumi dugóval, rolnizott alumíniumkupakkal és polipropilén lepattintható tetővel lezárt I-es típusú, átlátszó injekciós üvegben.

A Tremfya 1 db injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Tremfya intravénás infúzióhoz való oldatot egy egészségügyi szakembernek – aszeptikus technikát alkalmazva – kell hígítania és elkészítenie, majd infúzióban beadnia. Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalommal használható fel.

A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a Tremfya nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. A Tremfya tiszta, színtelen vagy világossárga oldat, amely kisméretű, átlátszó részecskéket tartalmazhat. Ne használja fel, ha a folyadék nagyméretű részecskéket tartalmaz, elszíneződött vagy zavaros.

A hígításra és a beadásra vonatkozó utasítások

Adja hozzá a Tremfya-t a 250 ml-es intravénás infúziós zsákban lévő, 0,9%-os nátrium-klorid injekcióhoz az alábbiak szerint:

1. Szívjon ki a 250 ml-es infúziós zsákból – a hozzáadandó Tremfya térfogatával azonos térfogatú – 20 ml, 0,9%-os nátrium-klorid injekciót, és azt öntse ki.
2. Szívjon fel 20 ml Tremfya-t az injekciós üvegből, és a 0,8 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez adja hozzá a 250 ml-es intravénás infúziós zsákban lévő, 0,9%-os nátrium-klorid injekcióhoz. Óvatosan keverje össze a hígított oldatot. Dobja ki az injekciós üveget a maradék oldattal együtt.
3. Az infúzió beadása előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a hígított oldat nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. A hígított oldatot legalább egy órás időtartam alatt adja be.
4. Kizárólag steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötő képességű, beépített infúziós filtert (pórusméret 0,2 mikrométer) tartalmazó infúziós szerelékkel használjon.

5. Ne infundálja a Tremfya-t ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel egyidejűleg.
6. A fel nem használt gyógyszert a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1234/005

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. november 10.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. július 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
Egyesült Államok

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Hollandia

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab
6 éves és idősebb, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek számára

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg guszelkumabot tartalmaz 0,45 milliliterben, előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll (VarioJect)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1234/012

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYERMEKGYÓGYÁSZATI ALKALMAZÁSRA VALÓ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tremfya 45 mg/0,45 ml injekció
guszelkumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,45 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA („BLUE BOX”-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 2 db (2 csomag egyszeres kiszerezésű) előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/004 (2 csomag, mindegyik 1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBENSŐ DOBOZA („BLUE BOX” NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem hozható forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Tremfya 100 mg injekció
guszelkumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza fel!

Alkalmazás előtt olvassa végig az „Alkalmazásra vonatkozó utasítások” részt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA („BLUE BOX”-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 2 db (2 csomag egyszeres kiszerelésű) előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/003 (2 csomag, mindegyik 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBENSŐ DOBOZA („BLUE BOX” NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem hozható forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza fel!

Alkalmazás előtt olvassa végig az „Alkalmazásra vonatkozó utasítások” részt.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Tremfya 100 mg injekció
guszelkumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliterben előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1234/010

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA („BLUE BOX”-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliterben előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 2 db (2 csomag egyszeres kiszerezésű) előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1234/011 (2 csomag, mindegyik 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBENSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliterben előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött injekciós toll
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem hozható forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Ne rázza fel!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1234/011

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Tremfya 100 mg injekció
guszelkumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/006

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA („BLUE BOX”-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Gyűjtőcsomagolás: 2 db (2 csomag egyszeres kiszerezésű) előretöltött fecskendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/007 (2 csomag, mindegyik 1 db előretöltött fecskendőt tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBENSŐ DOBOZA („BLUE BOX” NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban előretöltött fecskendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő
Gyűjtőcsomagolás része, külön nem hozható forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/007

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Tremfya 200 mg injekció
guszelkumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

PushPen

1 db előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/008

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS DOBOZA („BLUE BOX”-SZAL)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

PushPen

Gyűjtőcsomagolás: 2 db (2 csomag egyszeres kiszerezésű) előretöltött injekciós toll

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/009 (2 csomag, mindegyik 1 db előretöltött injekciós tollat tartalmaz)

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÖZBENSŐ DOBOZA („BLUE BOX” NÉLKÜL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg guszelkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban előretöltött injekciós tollanként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

PushPen

1 db előretöltött injekciós toll

Gyűjtőcsomagolás része, külön nem hozható forgalomba.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Subcutan alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/009

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

tremfya 200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLL CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Tremfya 200 mg injekció
guszelkumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

2 ml

6. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
guszelkumab

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg guszelkumabot tartalmaz 20 ml töltettérfogatú injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: EDTA-dinátrium-dihidrát, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, metionin, poliszorbát 80, szacharóz, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

200 mg/20 ml

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Hígítás után iv. alkalmazásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Ne rázza!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/17/1234/005

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Tremfya 200 mg steril koncentrátum
guszelkumab

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után iv. alkalmazásra.
Ne rázza!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

200 mg/20 ml

6. EGYÉB

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tremfya 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban guszelkumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz. Ez a betegtájékoztató a gyógyszert alkalmazó betegek számára készült. Amennyiben Ön szülőként vagy gondozóként Tremfya-t fog adni egy gyermeknek, kérjük, olvassa el figyelmesen az alábbi információkat.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremfya hatóanyaga a guszelkumab, ami egy monoklonális ellenanyagnak nevezett fehérjetípus.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy gátolja az IL-23-nak nevezett fehérje aktivitását, ami emelkedett szinten van jelen a szervezetben a pikkelysömörben (pszoriázisban) szenvedő embereknél.

Plakkos pikkelysömör gyermekek esetében

A Tremfya-t alkalmazzák olyan 6 éves vagy annál idősebb gyermekek kezelésére, akik közepesen súlyos vagy súlyos „plakkos pszoriázisban”, azaz egy olyan gyulladásos betegségben szenvednek, ami a bőrt és a körmöket érinti.

A Tremfya javíthatja a bőr állapotát és csökkentheti a betegség tüneteit, például a pikkelyes hámlást és a bőrpírt.

2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tremfya-t

- ha allergiás a guszelkumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, a Tremfya alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha Önnek aktív fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha egy fertőzés miatt kezelik,

- ha olyan fertőzése van, ami nem múlik vagy visszatért,
- ha Önnek tuberkulózisa van, vagy ha szoros kontaktusban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt,
- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzésre utaló tünetei vannak (lásd alább a „Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra” részben),
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél a Tremfya-kezelés alatt védőoltás adása esedékes. A gyermekeknek be kell adni az életkoruknak megfelelő védőoltásokat a Tremfya alkalmazásának megkezdése előtt.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz Önre, akkor a Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra

A Tremfya potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket is. A Tremfya alkalmazása alatt Önnek oda kell figyelnie ezeknek a betegségeknek a jeleire.

Fertőzések okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a láz vagy az influenzaszerű tünetek; az izomfájdalom; a köhögés; a légszomj; a vizeletürítés közben jelentkező égő érzés vagy a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés; a véres köpet (nyák); a fogyás; a hasmenés vagy a hasi fájdalom; a meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy a testen jelentkező, nem pikkelysömör okozta sebek.

A Tremfya-kezelés mellett súlyos allergiás reakciók fordultak elő, melyeknek a következő tünetek lehetnek: az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési nehézség, nehézlégzés, szédülés vagy szédülés, vagy csalánkiütés (lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”).

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha bármilyen, lehetséges súlyos allergiás reakcióra vagy fertőzésre utaló tünetet észlel.

Gyermekek

Ez a gyógyszer nem adható 6 év alatti gyermekek számára, mert azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tremfya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél egy védőoltás beadása esedékes. A Tremfya alkalmazása alatt nem szabad bizonyos típusú védőoltásokat (élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat) kapnia.

Terhesség és szoptatás

- A Tremfya a terhesség alatt nem alkalmazható, mivel ennek a gyógyszernek a terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, javasolt, hogy kerülje a teherbeesést, és a Tremfya alkalmazása alatt, valamint a Tremfya utolsó adagja után legalább 12 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy szoptatni fog-e vagy a Tremfya-t fogja alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Tremfya befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,3 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Tremfya-t fog kapni, és mennyi ideig?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy mennyi ideig kell majd a Tremfya-t alkalmazni.

Plakkos pszoriázis gyermekeknél, 6 éves kortól

40 kg alatti testtömegű gyermekek:

- A Tremfya javasolt adagja – a 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében – a testtömegtől függ. Kezelőorvosa el fogja mondani, hogy mekkora adagot kell beadni.
- A 45 mg/0,45 ml Tremfya-t tartalmazó előretöltött injekciós toll segítségével kell beadni a megfelelő adagot a bőr alá (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnek a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni.

40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek:

- A 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek számára a 100 mg-os előretöltött fecskendő érhető el.

Kezdetben kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni a Tremfya-t. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy az Ön gondozójára bizza a Tremfya beadását, miután megfelelő oktatásban részesítette őt a Tremfya injekció beadásával kapcsolatban. Ha bármilyen kérdése lenne az injekcióról, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az alkalmazás előtt a Tremfya alkalmazásáról szóló részletes utasításokért gondosan olvassa el a csomagoláshoz mellékelt, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztatót.

Ha az előírtnál több Tremfya-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Tremfya-t kapott, vagy ha az adagot az elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tremfya-t

Ha elfelejtette beadni a Tremfya egy adagját, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Tremfya alkalmazását

Nem szabad úgy abbahagynia a Tremfya alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha abbahagyja a kezelést, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Lehetséges súlyos allergiás reakció (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) – ennek a következő jelei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal,
- szédelés, alacsony vérnyomás, vagy szédülés.

További mellékhatások

A következő mellékhatások mind enyhék vagy közepesen súlyosak. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzések.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- hasmenés,
- a májenzimek emelkedett vérszintje,
- bőrkiütés,
- az injekció helyén kialakuló bőrpír, irritáció vagy fájdalom.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek egy neutrofileknek nevezett típusának csökkent száma,
- herpesz simplex fertőzések,
- a bőr gombák okozta fertőzése, például a lábujjak között (például lábgomba),
- gyomorrontás (gyomor-, bélhurut),
- csalánkiütés.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne rázza fel a gyógyszert!

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz. Az alkalmazás előtt vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből, hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozban, és várjon 30 percet, hogy az szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremfya?

- A készítmény hatóanyaga a guszelkumab. Mindegyik előretöltött injekciós toll 45 mg guszelkumabot tartalmaz 0,45 ml oldatban.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Tremfya külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tremfya tiszta, színtelen vagy világossárga injekciós oldat (injekció). Egy darab előretöltött injekciós tollat tartalmazó csomagolásban érhető el.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā

Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

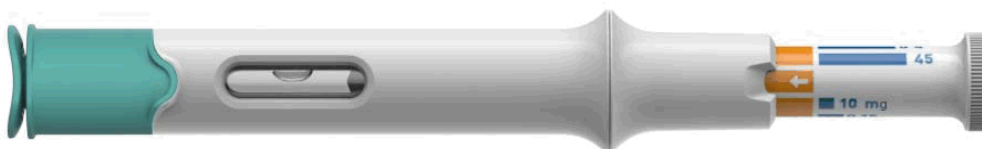
Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások
Tremfya 45 mg/0,45 ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
40 kg alatti testtömegű gyermekeknek és serdülőknek

EGYSZER HASZNÁLATOS ESZKÖZ

Ez a használati útmutató a Tremfya injekció beadásáról szolgál információval.



Legyen tisztában az Ön számára szükséges adaggal.

Fontos tudnivalók a Tremfya beadása előtt

A Tremfya egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba, amely lehetővé teszi egy meghatározott, orvos által felírt adag kézzel történő beállítását.

Amennyiben bizonytalan a megfelelő adagot illetően, beszéljen kezelőorvosával az injekció beadása előtt.

Ha a kezelőorvosa úgy dönt, hogy a gondozója képes lehet beadni az Ön Tremfya injekcióját otthon, akkor **oktatást kell kapnia a Tremfya helyes előkészítéséről és az injekció helyes beadásáról, mielőtt használná az injekciós tollat.** Amennyiben a gondozó nem kapott oktatást, vagy bármilyen kérdése merül fel, hívja fel kezelőorvosát.

Kérjük, hogy a Tremfya előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt, és minden egyes alkalommal, amikor egy új előretöltött injekciós tollat kap, olvassa el az alkalmazásra vonatkozó utasításokat, mivel azok új információkat is tartalmazhatnak.

Ez a használati útmutató nem helyettesíti azt, hogy beszéljen kezelőorvosával a betegségről és a kezeléséről.

Kérjük, hogy az injekció beadásának elkezdése előtt körültekintően olvassa el a betegájékoztatót is, és minden kérdést, ami esetleg felmerül, beszéljen meg kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Minden egyes előretöltött injekciós toll csak egyetlen alkalommal használható. Az adott adag beadása után dobja ki a használt előretöltött injekciós tollat, még akkor is, ha maradt benne gyógyszer.

Ne használja újra az előretöltött injekciós tollat.



Tárolási információk

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Az előretöltött injekciós toll **nem** fagyasztható!

Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!

A fénytől való védelem és a fizikai károsodás elkerülése érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa az eredeti dobozában.

A Tremfya előretöltött injekciós toll és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.



Segítségre van szüksége?

Forduljon kezelőorvosához, és beszéljen meg vele minden kérdést, ami felmerül Önben. További útmutatásért nézze meg a betegájékoztató végén a helyi képviselő elérhetőségét.

Az előretöltött toll részei



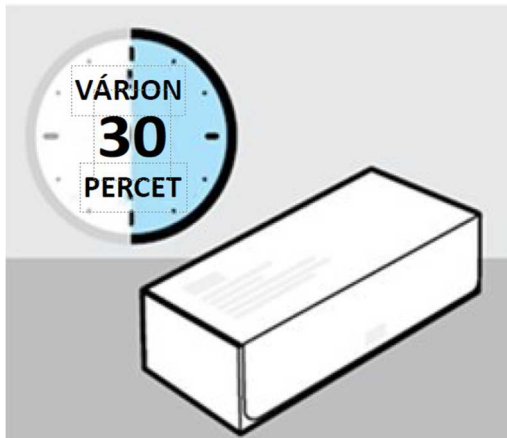
A következőkre lesz szüksége:

- 1 db előretöltött injekciós toll

Az előretöltött injekciós toll dobozában nem található:

- alkoholos törlő
- vattacsomó vagy gézlap
- gyorstapasz
- éles eszközök tárolására szolgáló tartály

1. Készüljön elő



Hagyja, hogy a Tremfya szobahőmérsékletűre melegedjen, és vizsgálja meg a dobozt.

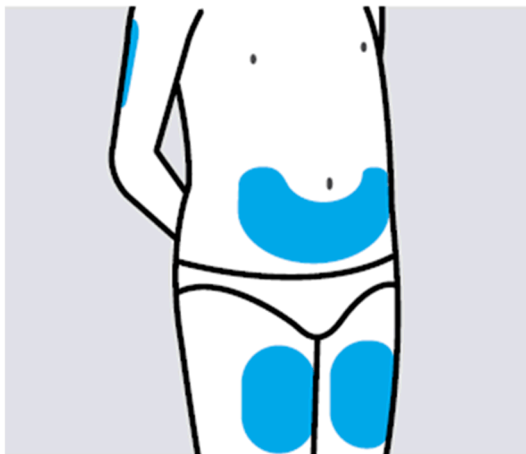
Vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből és használat előtt hagyja egy sima felületen, szobahőmérsékleten, körülbelül **30 percig**.

Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat semmilyen más módon.

Ellenőrizze le a lejárat dátumot („EXP”) a dobozon.

Ne alkalmazza az előretöltött injekciós tollat a lejárat időn túl, vagy ha a dobozon lévő lezárás sérült; ez esetben hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.

2. Készüljön fel a Tremfya beadására



Válassza ki az injekció beadási helyét

Az alábbi területek közül válassza ki az injekció beadási helyét:

- a combok elülső felszíne,
- a has alsó területe, kerülve a köldök körüli 5 cm-es területet,
- a felkar hátsó felszíne.

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, vörös, hámló, kemény, megvastagodott, heges, vagy olyan területre, amely a pikkelysömör által érintett.

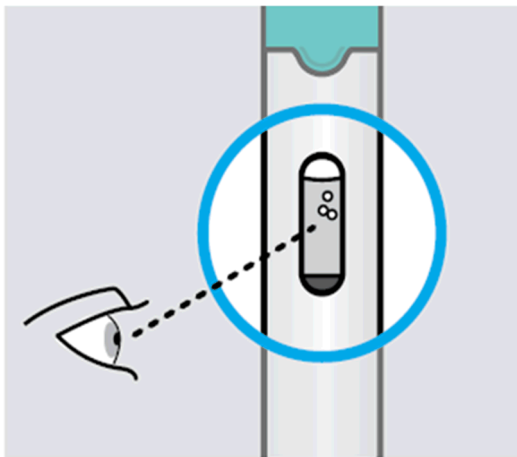


Mosson kezet és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.

Alkoholos törlővel törölje le az injekció beadására kiválasztott helyet, és hagyja azt megszáradni.

Ne érintse meg, ne legyezze, és ne fújja az injekció beadási helyét, miután megtisztította azt.



Nézze meg az ellenőrzőnyílásban a folyadékot

Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a dobozból.

Az ellenőrzőnyíláson keresztül ellenőrizze le a folyadékot. Annak tisztának és színtelennek, vagy világossárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat.

Légbuborékokat is láthat.

Ez normális jelenség.

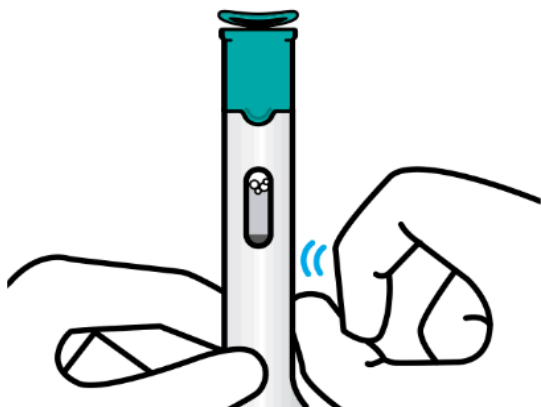
Ne adja be az injekciót, ha a folyadék:

- zavaros vagy
- elszíneződött vagy
- nagyméretű részecskék vannak benne.

Ez esetben hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.

3. Távolítsa el a légbuborékokat

A művelet során tartsa felfelé az előretöltött injekciós tollat

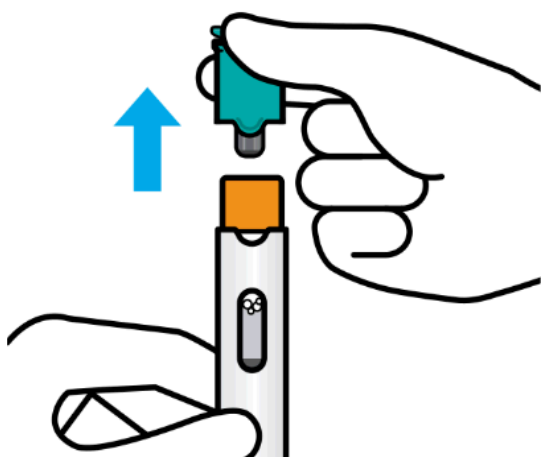


Kocogtassa meg az előretöltött injekciós tollat, hogy a légbuborékok felemelkedjenek – még akkor is tegye meg ezt, ha nem lát benne légbuborékokat

Tartsa az előretöltött injekciós tollat a **zöldeskék kupakkal felfelé**.

Óvatosan kocogtassa meg az ellenőrzőnyílás közelében. Ennek következtében a levegőbuborékok felemelkednek a toll tetejére.

Ne rakja le az előretöltött injekciós tollat addig, amíg nem távolította el a légbuborékokat.



Vegye le a kupakot

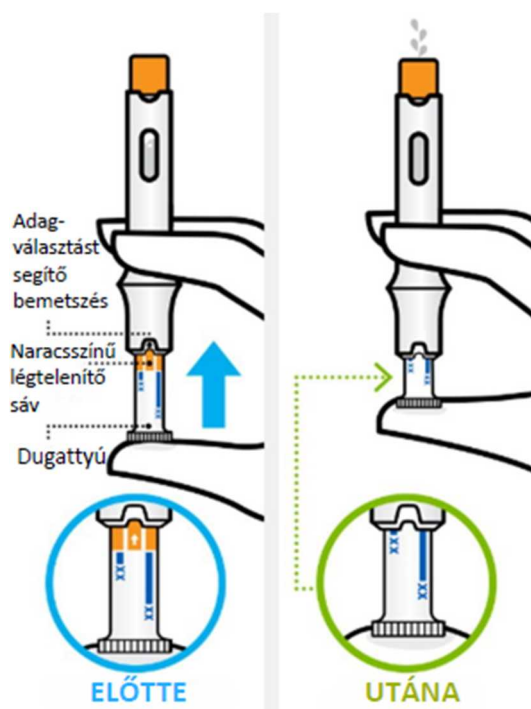
Továbbra is tartsa az előretöltött injekciós tollat a zöldeskék kupakkal felfelé, majd **húzza le** a kupakot.

A kupak eltávolítása után ne érintse meg a narancsszínű biztonsági tűvédőt!

A biztonsági tűvédő túl korai megnyomása lezárhatja az előretöltött injekciós tollat és így nem fogja tudni beadni az adagot.

Ne tegye vissza a kupakot, mert ez károsíthatja a tűt.

Ne alkalmazza az előretöltött injekciós tollat, ha az leesett a kupak eltávolítása után. Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.



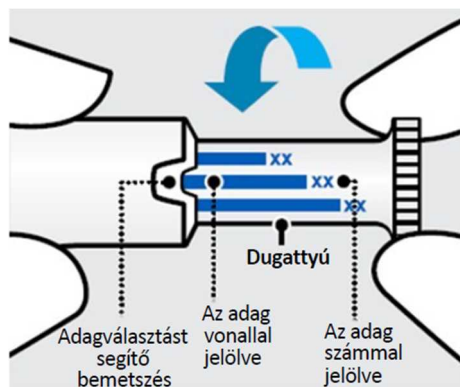
A levegőbuborékok eltávolításához nyomja be a dugattyút ütközésig

Továbbra is tartsa az előretöltött injekciós tollat a narancsszínű biztonsági tűvédővel felfelé!

Győződjön meg róla, hogy a levegőbuborékok távoztak, olyan módon, hogy ellenőrizi, hogy a narancsszínű légtelenítő sáv nem látható már az adag kiválasztását segítő bemetszésnél.

Előfordulhat, hogy folyadék is távozik a tollból. Ez normális jelenség.

4. Állítsa be az adagot



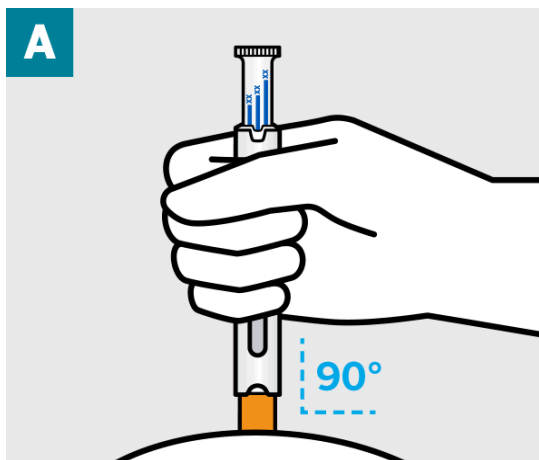
Az adag beállításához csavarja el a dugattyút

Csavarja addig a dugattyút, amíg az előírt adagot jelölő vonal és szám (lásd az alábbi táblázatban) az adag kiválasztást segítő bemetszéssel egy vonalba nem kerül, amint azt a fenti kép mutatja.

Előírt adag	Csavarja a dugattyút az alábbi számra:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

5. Adja be a Tremfya-t

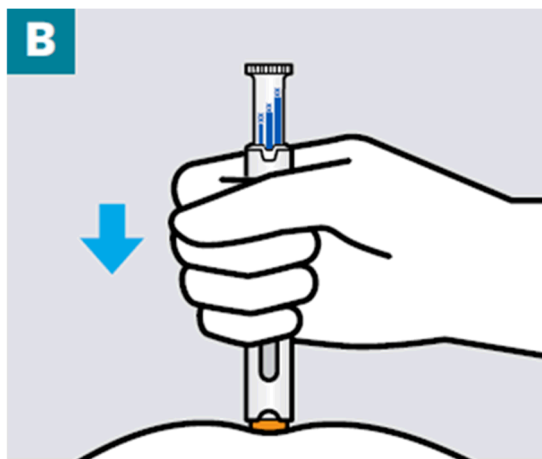
Az injekció beadása előtt olvasson el minden lépést A-tól D-ig



Helyezze az előretöltött injekciós tollat függőleges helyzetben az injekció beadási helyére

Helyezze az előretöltött injekciós tollat függőleges helyzetben az injekció beadási helyére, a narancsszínű tűvédőt nyomja a bőréhez, és az ellenőrzőnyílás nézzen Ön felé.

Tartsa az előretöltött injekciós tollat a bőréhez érintve.

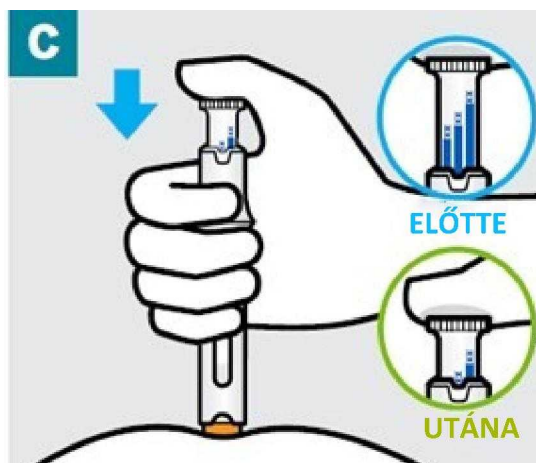


Nyomja le az előretöltött injekciós tollat, hogy a tű behatoljon a bőrébe, majd tartsa egy helyben

Ne nyomja még le a dugattyút!

Ne emelje fel az előretöltött injekciós tollat a bőrről!

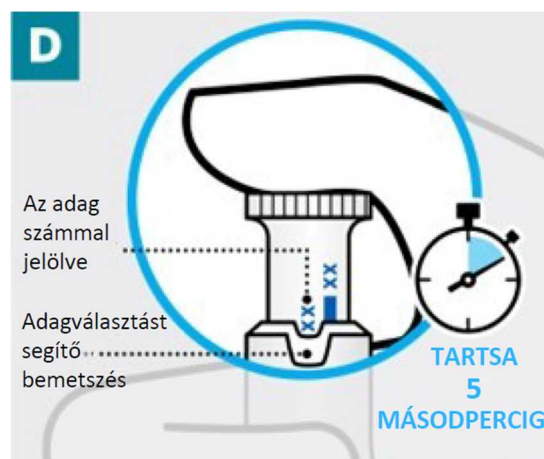
A narancsszínű biztonsági tűvédő megállásáig nyomja le az előretöltött injekciós tollat, hogy a tű behatoljon a bőrébe. Egy kicsi narancsszínű rész továbbra is látható marad.



A Tremfya beadásához lassan nyomja le ütközésig a dugattyút

Ne emelje fel az előretöltött injekciós tollat a bőrről az injekció beadása közben!
Ha így tenné, a narancsszínű biztonsági tűvédő lezárna, és Ön nem kapná meg a teljes adagot.

Némi ellenállást fog érezni, ahogy lenyomja a dugattyút. Ez normális jelenség. Amennyiben kis adagot állított be, a dugattyú csak kissé fog benyomódni.



Tartsa az injekciós tollat a helyén, és győződjön meg arról, hogy befejeződött az injekció beadása

Tartsa az előretöltött injekciós tollat a helyén, a bőréhez nyomva **5 másodpercig**.

Az alábbiak ellenőrzésével győződjön meg arról, hogy befejeződött az injekció beadása:

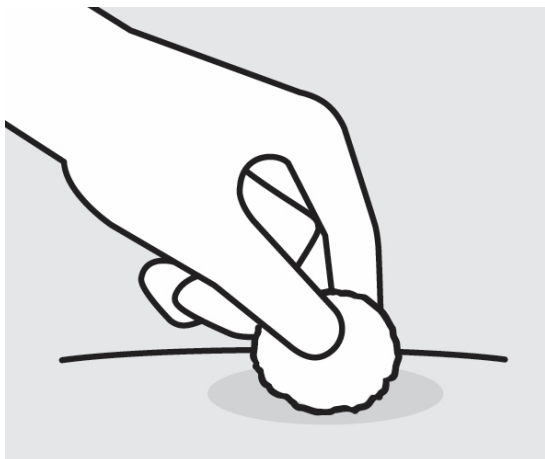
- **a dugattyút nem tudja tovább lenyomni,**
- **a kiválasztott adagot jelölő kék vonal már nem látható,**
- **csak a kiválasztott adagnak megfelelő szám látható az adagválasztást segítő bemetszésben.**

Miután meggyőződött a fentiekről, emelje fel az előretöltött injekciós tollat a bőrről.

A narancsszínű biztonsági tűvédő újra kiemelkedik és lezár.

Normális, ha az ellenőrzőnyíláson keresztül látható valamennyi maradék folyadék.

6. Az injekció beadása után



Ellenőrizze le az injekció beadási helyét

Az injekció beadási helyén lehet kis mennyiségű vér vagy folyadék. Finoman nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadási helyére, amíg a vérzés el nem áll.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

Ha szükséges, ragassza le az injekció beadási helyét egy gyorstapasszal.



Dobja ki az előretöltött injekciós tollat

A használat után azonnal tegye a használt előretöltött injekciós tollat egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

Ne dobja ki az előretöltött injekciós tollat a háztartási hulladék közé.

Ügyeljen arra, hogy a tartályt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint dobja ki, amikor az megtelt.

Ne hasznosítsa újra a használt, éles eszközök tárolására szolgáló tartályt.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tremfya 100 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben guszelkumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremfya hatóanyaga a guszelkumab, ami egy monoklonális ellenanyagnak nevezett fehérjetípus.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy gátolja az IL-23-nak nevezett fehérje aktivitását, ami emelkedett szinten van jelen a szervezetben a pikkelysömörben (pszoriázisban), a pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban (arthritisz pszoriatikában), a kifehélyesedő vastagbélgyulladásban (kolitisz ulcerózában) és a Crohn-betegségben szenvedő embereknél.

Plakkos pszoriázis

Felnőttek

A Tremfya-t alkalmazzák olyan felnőttek kezelésére, akik közepesen súlyos vagy súlyos „plakkos pszoriázisban”, azaz egy olyan gyulladásos betegségben szenvednek, ami a bőrt és a körmöket érinti.

A Tremfya javíthatja a bőr állapotát és a körmök kinézetét, és csökkenti a pikkelysömör tüneteit, például a hámlást, a bőrtünetek szóródását, a pikkelyes hámlást, a viszketést, a fájdalmat és az égő érzést.

Gyermekek

A Tremfya-t alkalmazzák olyan 6 éves vagy annál idősebb gyermekek kezelésére, akik közepesen súlyos vagy súlyos „plakkos pszoriázisban”, azaz egy olyan gyulladásos betegségben szenvednek, ami a bőrt és a körmöket érinti.

A Tremfya javíthatja a bőr állapotát és csökkentheti a betegség jeleit és tüneteit, például a pikkelyes hámlást és a bőrpírt.

Arthritisz pszoriatika

A Tremfya-t alkalmazzák az „arthritisz pszoriatikának” nevezett betegség kezelésére, ami az ízületek egy gyulladásos megbetegedése, és amit gyakran plakkos pikkelysömör kísér. Ha Önnek arthritisz pszoriatikája van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a

gyógyszerekre vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Tremfya-t fognak adni Önnek. A Tremfya alkalmazható önmagában vagy egy másik, metotrexátnak nevezett gyógyszerrel együtt.

A Tremfya artritisz pszoriaticában történő alkalmazása azzal az előnnyel jár majd, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, lassítja a betegség által érintett ízületek porcainak és csontjainak a károsodását, és javítja az Ön normális, mindennapi tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességeit.

Kolitisz ulceróza

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek kolitisz ulcerózája van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása kolitisz ulcerózában azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a véres székletet, a sürgető székelési ingert és a székletürítések számát, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

Crohn-betegség

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása Crohn-betegségben azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a hasmenést, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt

Ne alkalmazzza a Tremfya-t

- ha allergiás a guszelkumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, a Tremfya alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha Önnek aktív fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha egy fertőzés miatt kezelik,
- ha olyan fertőzése van, ami nem múlik vagy visszatér,
- ha Önnek tuberkulózisa van, vagy ha szoros kontaktusban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt,
- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzésre utaló tünetei vannak (lásd alább a „Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra” részben),
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél a Tremfya-kezelés alatt védőoltás adása esedékes. A gyermekeknek be kell adni az életkoruknak megfelelő védőoltásokat a Tremfya alkalmazásának megkezdése előtt.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, akkor a Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa utasításának megfelelően előfordulhat, hogy Önnél vérvizsgálatokra van szükség mielőtt a Tremfya-t alkalmazni kezdi, illetve az alkalmazás során, hogy ellenőrizték, magas-e a májenzimek szintje. A 4 hetente Tremfya-t kapó betegeknél a májenzimek szintjének növekedése gyakrabban jelentkezik, mint a Tremfya-t 8 hetente kapó betegeknél (lásd „Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?” a 3. pontban).

Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra

A Tremfya potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket is. A Tremfya alkalmazása alatt Önnek oda kell figyelnie ezeknek a betegségeknek a jeleire.

Fertőzések okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a láz vagy az influenzaszerű tünetek; az izomfájdalom; a köhögés; a légszomj; a vizeletürítés közben jelentkező égő érzés vagy a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés; a véres köpet (nyák); a fogyás; a hasmenés vagy a hasi fájdalom; a meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy a testen jelentkező, nem pikkelysömör okozta sebek.

A Tremfya-kezelés mellett súlyos allergiás reakciók fordultak elő, melyeknek a következő tüneteik lehetnek: az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési nehézség, nehézlégzés, szédülés vagy szédülés, vagy csalánkiütés (lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”).

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha bármilyen, lehetséges súlyos allergiás reakcióra vagy fertőzésre utaló tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 6 év alatti, plakkos pszoriázisban szenvedő gyermekek, illetve 18 év alatti, artritisz pszoriatikában, kolitisz ulcerózában és Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők számára, mert azt ezekben a korcsoportokban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tremfya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél egy védőoltás beadása esedékes. A Tremfya alkalmazása alatt nem szabad bizonyos típusú védőoltásokat (élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat) kapnia.

Terhesség és szoptatás

- A Tremfya a terhesség alatt nem alkalmazható, mivel ennek a gyógyszernek a terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, javasolt, hogy kerülje a teherbeesést, és a Tremfya alkalmazása alatt, valamint a Tremfya utolsó adagja után legalább 12 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy szoptatni fog-e vagy a Tremfya-t fogja alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Tremfya befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Tremfya-t fog kapni, és mennyi ideig?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy mennyi ideig kell majd a Tremfya-t alkalmazni.

Plakkos pszoriázis

Felnőttek:

- Az első adag 100 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), bőr alá adott injekcióként kerül beadásra (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnek a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni.

Gyermekek:

- A 40 kg vagy annál nagyobb testtömegű gyermekek esetében az adag 100 mg (1 db előretöltött fecskendő tartalma), amelyet a bőr alá történő injekció formájában adnak be (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnek a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- A 40 kg alatti testtömegű gyermekek számára a 45 mg/0,45 ml-es előretöltött injekciós toll érhető el.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni.

Artritisz pszoriatika

- Az első adag 100 mg (1 előretöltött fecskendő tartalma), bőr alá adott injekcióként kerül beadásra (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnek a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni. A betegek egy részénél lehet, hogy az első adag után a Tremfya-t 4 hetenként fogják beadni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy milyen gyakran kaphatja a Tremfya-t.

Kolitisz ulceróza

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció) a test különböző részein. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Crohn-betegség

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció). Az injekció különböző testtájakra is beadható. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Kezelőorvosával együtt dönthet úgy, hogy a Tremfya-t saját magának adja be, ebben az esetben megfelelő oktatásban fog részesülni, hogy hogyan adja be a Tremfya injekciót. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van az injekció saját magának történő beadásával kapcsolatban. Fontos, hogy ne próbálja meg saját magának beadni az injekciót, amíg nem tanította meg arra a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember.

18 évesnél fiatalabb gyermekek nem adhatják be maguknak a Tremfya-t. A kezelőorvos dönthet úgy, hogy az Ön gondozójára bízza a Tremfya beadását, miután a kezelőorvos megfelelő oktatásban részesítette a Tremfya injekció beadásával kapcsolatban.

Az alkalmazás előtt a Tremfya alkalmazásáról szóló részletes utasításokért gondosan olvassa el a csomagoláshoz mellékelt, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztatót.

Ha az előírtnál több Tremfya-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Tremfya-t kapott, vagy ha az adagot az elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tremfya-t

Ha elfelejtette beadni a Tremfya egy adagját, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Tremfya alkalmazását

Nem szabad úgy abbahagynia a Tremfya alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha abbahagyja a kezelést, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Lehetséges súlyos allergiás reakció (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) – ennek a következő jelei vagy tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,

- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata,
- erős bőrvizsketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal,
- szédülés, alacsony vérnyomás, vagy szédülés.

További mellékhatások

A következő mellékhatások mind enyhék vagy közepesen súlyosak. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, azonnal szőljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzések.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- hasmenés,
- a májenzimek emelkedett vérszintje,
- bőrkiütés,
- az injekció helyén kialakuló bőrpír, irritáció vagy fájdalom.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek egy neutrofileknek nevezett típusának csökkent száma,
- herpesz simplex fertőzések,
- a bőr gombák okozta fertőzése, például a lábujjak között (például lábgomba),
- gyomorrontás (gyomor-, bélhurut),
- csalánkiütés.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne rázza fel a gyógyszert!

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz. Az alkalmazás előtt vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből, hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozban, és várjon 30 percet, hogy az szobahőmérsékletre melegedjen.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremfya?

- A készítmény hatóanyaga a guszelkumab. Mindegyik előretöltött fecskendő 100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Tremfya külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tremfya egy tiszta, színtelen vagy világossárga oldatos injekció. Egy darab előretöltött fecskendőt, valamint 2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba, melyek mindegyike egy darab előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Alkalmazásra vonatkozó utasítások
Tremfya
100 mg-os előretöltött fecskendő



EGYSZER HASZNÁLATOS ESZKÖZ

Fontos

Ha a kezelőorvosa úgy dönt, hogy Önre vagy az Ön gondozójára bízza a Tremfya injekciójának beadását otthon, akkor oktatást kell kapnia a Tremfya előretöltött fecskendő helyes előkészítéséről és beadásáról, még mielőtt megkísérli beadni az injekciót. Addig ne próbálja meg beadni magának az injekciót, amíg kezelőorvosa meg nem mutatta, hogy hogyan kell azt helyesen beadni.

Gyermekegyógyászati alkalmazás esetén a Tremfya-t a kezelőorvos, a gondozást végző egészségügyi szakember, vagy az a gondozó adhatja be, akinek a kezelőorvos megmutta, hogy hogyan kell az injekciót helyesen beadni.

Kérjük, a Tremfya előretöltött fecskendő alkalmazása előtt, és minden egyes alkalommal, amikor újabb receptet vált ki, olvassa el az alkalmazásra vonatkozó utasításokat. Új információk is lehetnek benne. Ez a használati útmutató nem helyettesíti azt, hogy beszéljen kezelőorvosával a betegségről és a kezeléséről. Kérjük, hogy az injekció beadásának elkezdése előtt körültekintően olvassa el a betegájékoztatót is, és minden kérdést, ami esetleg felmerül, beszéljen meg kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A Tremfya előretöltött fecskendő a bőr alá történő beadásra szolgál, és nem szabad izomba vagy vénába adni. Az injekció után a tű vissza fog húzódni az eszközbe, és ott rögzül.



Tárolási információk

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. **Nem** fagyasztható!

A fénytől való védelem és a fizikai károsodás elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa az eredeti dobozában.

A Tremfya és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Soha ne rázza fel az előretöltött fecskendőt!

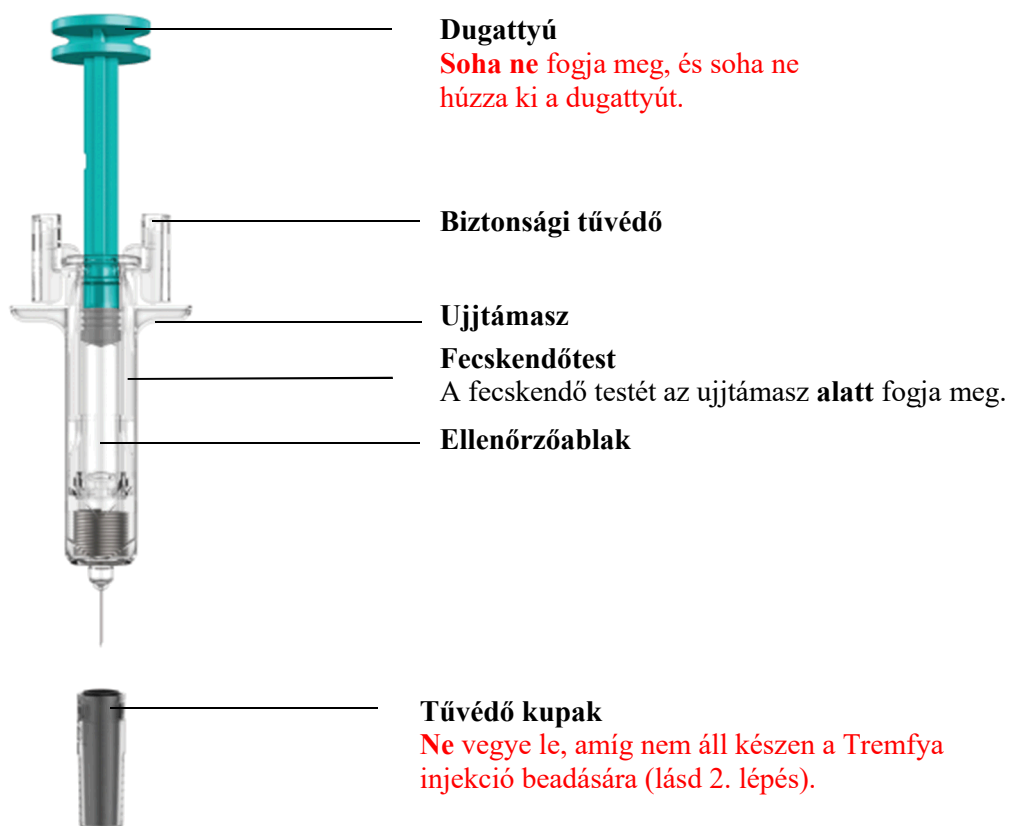


Segítségre van szüksége?

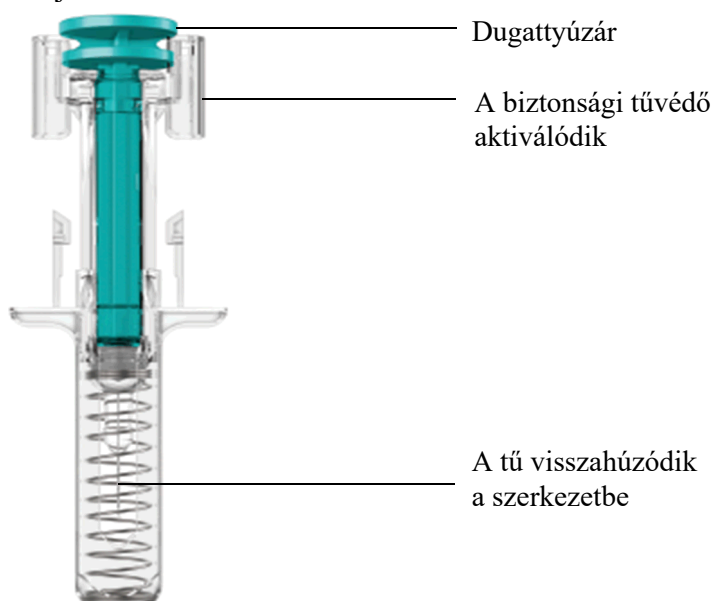
Forduljon kezelőorvosához, és beszéljen meg vele minden kérdést, ami felmerül Önben. További útmutatásért, vagy ha visszajelzést kíván küldeni, nézze meg a betegájékoztató végén a helyi képviselő elérhetőségét.

Az előretöltött fecskendő

Az injekció beadása előtt



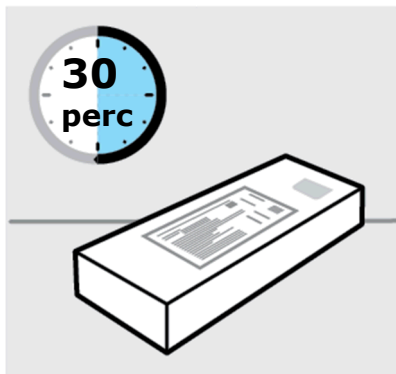
Az injekció beadása után



Ezekre a kiegészítőkre lesz szüksége

- 1 db alkoholos törlő
- 1 db vattacsomó vagy gézlap
- 1 db gyorstapasz
- 1 db éles eszközök tárolására szolgáló tartály (lásd 3. lépés)

1. Készüljön fel az injekció beadására



Vizsgálja meg a dobozt

Vegye ki a hűtőszekrényből a dobozt a benne lévő előretöltött fecskendővel.

Alkalmazás előtt hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozban, tegye egy lapos felületre, és tartsa szobahőmérsékleten **legalább 30 percig**.

Ne melegítse semmilyen más módon.

Ellenőrizze le a lejárati dátumot („EXP”), ez a doboz hátsó oldalán található.

Ne alkalmazza a lejárati időn túl.

Ne adja be az injekciót, ha a dobozon lévő perforáció sérült.

Kérjen cserét kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.



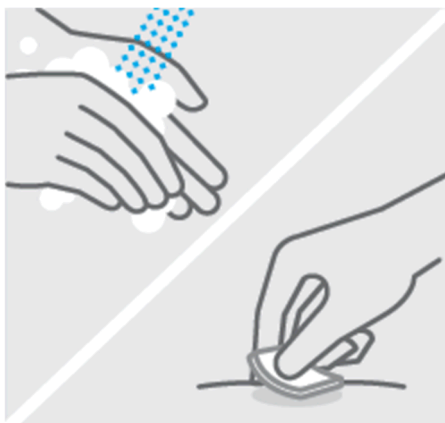
Válassza ki az injekció beadási helyét

Az alábbi területek közül válassza ki az injekció beadási helyét:

- **a combok elülső felszíne** (javasolt),
- a has alsó területe;
Ne adja a köldöke körüli 5 centiméteres területen belülre.
- a felkar hátsó felszíne (ha egy gondozó adja be Önnek az injekciót).

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, vörös, hámló vagy kemény.

Ne adja be az injekciót olyan területekre, ahol hegek vagy terhességi csíkok vannak.

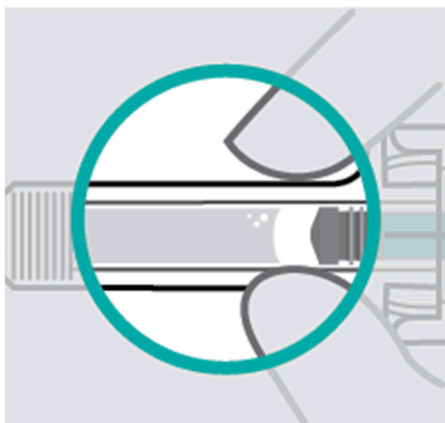


Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.

Alkoholos törlővel törölje le az injekció beadására kiválasztott helyet, és hagyja azt megszáradni.

Ne érintse meg, ne legyezze, és ne fújja az injekció beadási helyét, miután megtisztította azt.



Nézze meg a folyadékot

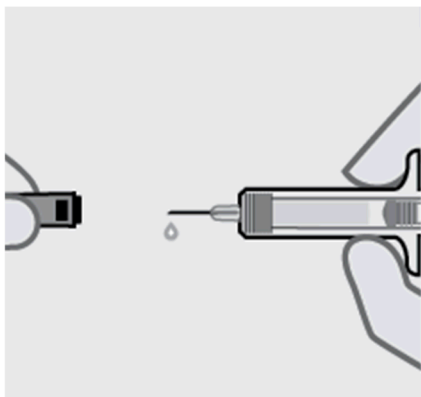
Vegye ki az előretöltött fecskendőt a dobozból.

Az ellenőrzőnyíláson keresztül ellenőrizze le a folyadékot. Annak tisztának vagy világossárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. Egy-két légbuborékot is láthat.

Ez normális jelenség.

Ne adja be az injekciót, ha a folyadék zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskék vannak benne. Ha bizonytalan, kérjen cserét kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.

2. Fecskendezze be a Tremfya-t az előretöltött fecskendő segítségével



Vegye le a tűvédő kupakot

Fogja meg a fecskendő testét, és egyenesen húzza le a tűvédő kupakot.

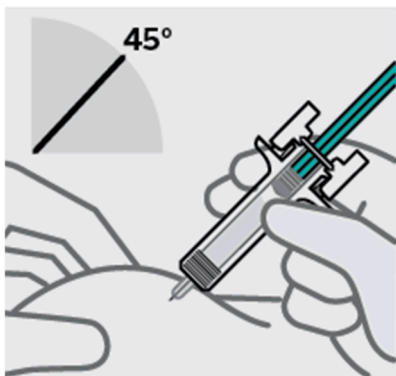
Az normális, ha lát egy csepp folyadékot.

A tűvédő kupak eltávolítása után 5 percen belül adja be az injekciót!

Ne tegye vissza a tűvédő kupakot, mert az károsíthatja a tűt!

Ne nyúljon a tűhöz, és ne hagyja, hogy az bármihez is hozzáérjen!

Ne használja a Tremfya előretöltött fecskendőt, ha az leesett. Kérjen cserét kezelőorvosától vagy gyógyszerészétől.



Az ujjak helyzete és a tű beszúrása

Az ábrán mutatott módon helyezze a hüvelyk-, mutató- és középső ujját **közvetlenül az ujjtámasz alá**.

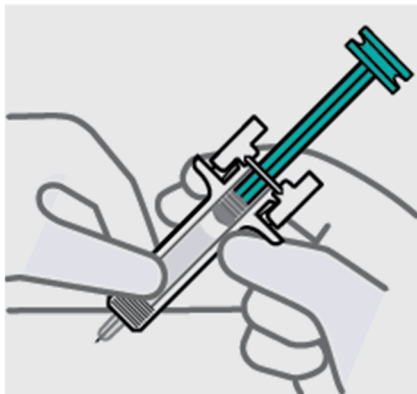
Ne érjen hozzá a dugattyúhoz vagy az ujjtámasz feletti részhez, mivel ez a tűvédő aktiválódását okozhatja!

A másik kezével csípje össze a bőrt az injekció beadása helyén.

Állítsa a fecskendőt úgy, hogy a bőrrel megközelítőleg 45 fokos szöget zárjon be.

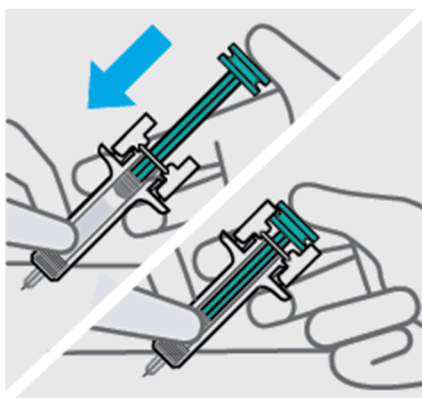
Fontos, hogy elegendő bőrt csípjen össze ahhoz, hogy **a bőr alá adja be az injekciót**, és ne az izomba.

A tűt egy gyors mozdulattal szúrja be, mintha egy darts-nyilat dobna.



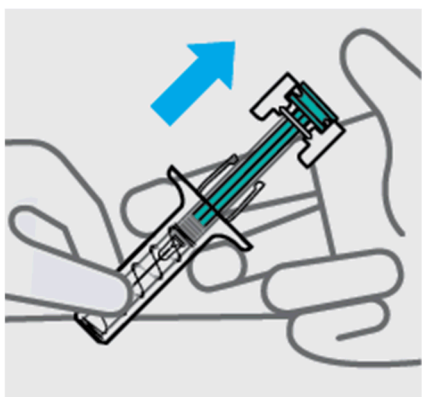
Engedje el a bőrredőt, és változtasson ujjai helyzetén

Szabad kezével fogja meg a fecskendő testét.



Nyomja be a dugattyút

Tegye a másik keze hüvelykujját a dugattyúra, és **nyomja be teljesen a dugattyút, amíg meg nem áll.**



Engedje fel a dugattyút

A biztonsági tűvédő be fogja takarni a tűt, és ebben a helyzetben rögzül, eltávolítva a tűt a bőrből.

3. Az injekció beadása után

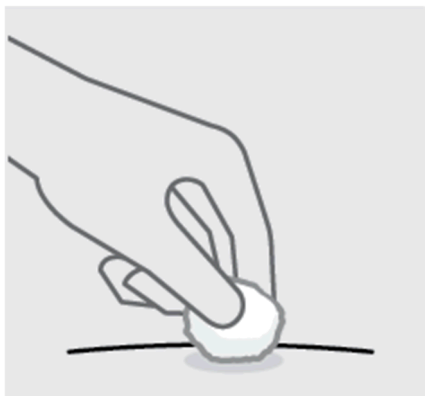


Dobja ki a használt előretöltött fecskendőt

A használat után azonnal tegye a használt fecskendőt egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

Ne dobja ki az előretöltött fecskendőt a háztartási hulladék közé.

Ügyeljen arra, hogy a tartályt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint dobja ki, amikor az megtelt.



Ellenőrizze le az injekció beadási helyét

Az injekció beadási helyén lehet egy kis mennyiségű vér vagy folyadék. Nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot a bőrre, amíg a vérzés el nem áll.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

Ha szükséges, ragassza le az injekció beadási helyét egy gyorstapasszal.

Ezzel befejeződött az injekció beadása.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tremfya 100 mg OnePress oldatos injekció előretöltött injekciós tollban guszelkumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremfya hatóanyaga a guszelkumab, ami egy monoklonális ellenanyagnak nevezett fehérjetípus.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy gátolja az IL-23-nak nevezett fehérje aktivitását, ami emelkedett szinten van jelen a szervezetben a pikkelysömörben (pszoriázisban), a pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban (arthritisz pszoriatikában), a kifehélyesedő vastagbélgyulladásban (kolitisz ulcerózában) és a Crohn-betegségben szenvedő embereknél.

Plakkos pszoriázis

A Tremfya-t alkalmazzák olyan felnőttek kezelésére, akik közepesen súlyos vagy súlyos „plakkos pszoriázisban”, azaz egy olyan gyulladásos betegségben szenvednek, ami a bőrt és a körmöket érinti.

A Tremfya javíthatja a bőr állapotát és a körmök kinézetét, illetve csökkenti a pikkelysömör tüneteit, például a hámlást, a bőrtünetek szóródását, a pikkelyes hámlást, a viszketést, a fájdalmat és az égő érzést.

Arthritisz pszoriatika

A Tremfya-t alkalmazzák az „arthritisz pszoriatikának” nevezett betegség kezelésére, ami az ízületek egy gyulladásos megbetegedése, és amit gyakran plakkos pikkelysömör kísér. Ha Önnek arthritisz pszoriatikája van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Tremfya-t fognak adni Önnek. A Tremfya alkalmazható önmagában vagy egy másik, metotrexátnak nevezett gyógyszerrel együtt.

A Tremfya arthritisz pszoriatikában történő alkalmazása azzal az előnnyel jár majd, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, lassítja a betegség által érintett ízületek porcainak és csontjainak a károsodását, és javítja az Ön normális, mindennapi tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességeit.

Kolitisz ulceróza

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek kolitisz ulcerózája van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása kolitisz ulcerózában azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a véres székletet, a sürgető székelési ingert és a székletürítések számát, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

Crohn-betegség

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása Crohn-betegségben azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a hasmenést, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt

Ne alkalmazzza a Tremfya-t

- ha allergiás a guszelkumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, a Tremfya alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha Önnek aktív fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha egy fertőzés miatt kezelik,
- ha olyan fertőzése van, ami nem múlik vagy visszatér,
- ha Önnek tuberkulózisa van, vagy ha szoros kontaktusban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt,
- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzésre utaló tünetei vannak (lásd alább a „Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra” részben),
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél a Tremfya-kezelés alatt védőoltás adása esedékes.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz Önre, akkor a Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa utasításának megfelelően előfordulhat, hogy Önnél vérvizsgálatokra van szükség mielőtt a Tremfya-t alkalmazni kezdi, illetve az alkalmazás során, hogy ellenőrizzék, magas-e a májenzimek szintje. A 4 hetente Tremfya-t kapó betegeknél a májenzimek szintjének növekedése gyakrabban jelentkezhet, mint a Tremfya-t 8 hetente kapó betegeknél (lásd „Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?” a 3. pontban).

Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra

A Tremfya potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket is. A Tremfya alkalmazása alatt Önnek oda kell figyelnie ezeknek a betegségeknek a jeleire.

Fertőzések okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a láz vagy az influenzaszerű tünetek; az izomfájdalom; a köhögés; a légszomj; a vizeletürítés közben jelentkező égő érzés vagy a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés; a véres köpet (nyák); a fogyás; a hasmenés vagy a hasi fájdalom; a meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy a testen jelentkező, nem pikkelysömör okozta sebek.

A Tremfya-kezelés mellett súlyos allergiás reakciók fordultak elő, melyeknek a következő tünetek lehetnek: az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési nehézség, nehézlégzés, szédülés vagy szédülés, vagy csalánkiütés (lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”).

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha bármilyen, lehetséges súlyos allergiás reakcióra vagy fertőzésre utaló tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 18 év alatti gyermekek és serdülők számára, mert azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tremfya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél egy védőoltás beadása esedékes. A Tremfya alkalmazása alatt nem szabad bizonyos típusú védőoltásokat (élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat) kapnia.

Terhesség és szoptatás

- A Tremfya a terhesség alatt nem alkalmazható, mivel ennek a gyógyszernek a terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, javasolt, hogy kerülje a teherbeesést, és a Tremfya alkalmazása alatt, valamint a Tremfya utolsó adagja után legalább 12 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy szoptatni fog-e vagy a Tremfya-t fogja alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a Tremfya befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Tremfya-t fog kapni, és mennyi ideig?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy mennyi ideig kell majd a Tremfya-t alkalmazni.

Plakkos pszoriázis

- Az első adag 100 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), bőr alá adott injekcióként kerül beadásra (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnél a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni.

Artritisz pszoriatika

- Az első adag 100 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), bőr alá adott injekcióként kerül beadásra (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnek a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni. A betegek egy részénél lehet, hogy az első adag után a Tremfya-t 4 hetenként fogják beadni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy milyen gyakran kaphatja a Tremfya-t.

Kolitisz ulceróza

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció) a test különböző részein. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Crohn-betegség

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció). Az injekció különböző testtájakra is beadható. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Kezelőorvosával együtt dönthet úgy, hogy a Tremfya-t saját magának adja be, ebben az esetben megfelelő oktatásban fog részesülni, hogy hogyan adja be a Tremfya injekciót. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van az injekció saját magának történő beadásával kapcsolatban. Fontos, hogy ne próbálja meg saját magának beadni az injekciót, amíg nem tanította meg arra a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember.

Az alkalmazás előtt a Tremfya alkalmazásáról szóló részletes utasításokért gondosan olvassa el a csomagoláshoz mellékelt, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztatót.

Ha az előírtnál több Tremfya-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Tremfya-t kapott, vagy ha az adagot az elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tremfya-t

Ha elfelejtette beadni a Tremfya egy adagját, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Tremfya alkalmazását

Nem szabad úgy abbahagynia a Tremfya alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha abbahagyja a kezelést, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Lehetséges súlyos allergiás reakció (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) – ennek a következő jelei vagy tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal,
- szédülés, alacsony vérnyomás, vagy szédülés.

További mellékhatások

A következő mellékhatások mind enyhék vagy közepesen súlyosak. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzések.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- hasmenés,
- a májenzimek emelkedett vérszintje,
- bőrkiütés,
- az injekció helyén kialakuló bőrpír, irritáció vagy fájdalom.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek egy neutrofileknek nevezett típusának csökkent száma,
- herpesz simplex fertőzések,
- a bőr gombák okozta fertőzése, például a lábujjak között (például lábgomba),
- gyomorrontás (gyomor-, bélhurut),
- csalánkiütés.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne rázza fel a gyógyszert!

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz. Az alkalmazás előtt vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből, hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozban, és várjon 30 percet, hogy az szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremfya?

- A készítmény hatóanyaga a guselkumab. Mindegyik előretöltött injekciós toll 100 mg guselkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Tremfya külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tremfya egy tiszta, színtelen vagy világossárga oldatos injekció. Egy darab előretöltött injekciós tollat, valamint 2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba, melyek mindegyike egy darab előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

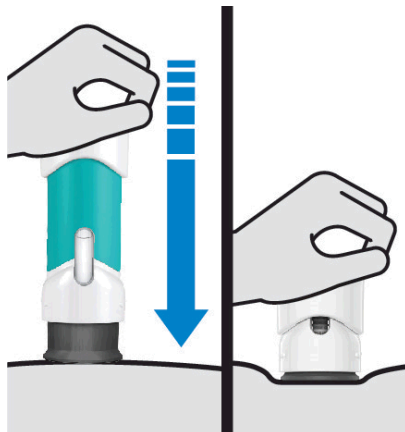
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások
Tremfya
100 mg-os OnePress előretöltött injekciós toll



EGYSZER HASZNÁLATOS ESZKÖZ

Fontos

Ha a kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön vagy az Ön gondozója képes lehet beadni az Ön Tremfya injekcióját otthon, akkor oktatást kell kapnia a Tremfya helyes előkészítéséről és az injekció előretöltött injekciós tollal történő helyes beadásáról.

Kérjük, hogy a Tremfya előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt, és minden egyes alkalommal, amikor egy új előretöltött injekciós tollat kap, olvassa el az alkalmazásra vonatkozó utasításokat, mivel azok új információkat is tartalmazhatnak. Ez a használati útmutató nem helyettesíti azt, hogy beszéljen kezelőorvosával a betegségéről és a kezeléséről.

Kérjük, hogy az injekció beadásának elkezdése előtt körültekintően olvassa el a betegtájékoztatót is, és minden kérdést, ami esetleg felmerül, beszéljen meg kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Az injekció beadásakor nyomja le egészen addig a fogantyút, amíg a zöld test már nem látható, hogy a teljes adag befecskendezésre kerüljön.

NE EMELJE FEL AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT az injekció beadása alatt! Ha így tenné, az előretöltött injekciós toll lezárna, és Ön nem kapná meg a teljes adagot.



Tárolási információk

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Soha ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat!

A fénytől való védelem és a fizikai károsodás elkerülése érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa az eredeti dobozában.

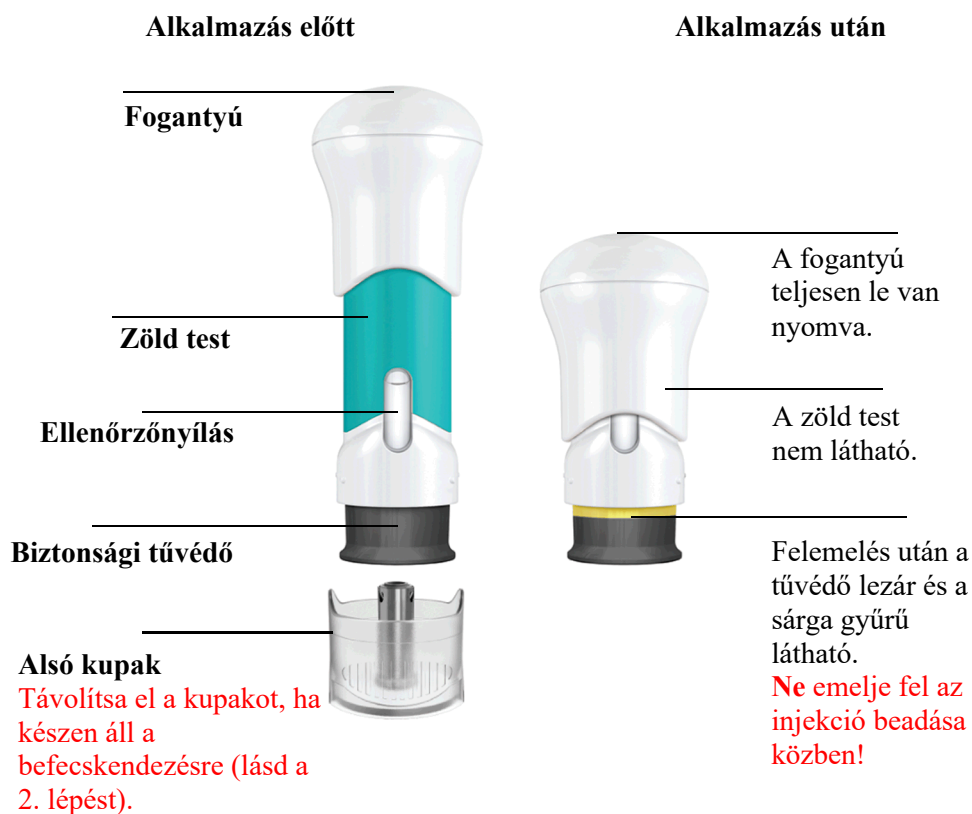
A Tremfya és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!



Segítségre van szüksége?

Forduljon kezelőorvosához, és beszéljen meg vele minden kérdést, ami felmerül Önben. További segítségért, vagy ha visszajelzést kíván küldeni, nézze meg a betegtájékoztató végén a helyi képviselő elérhetőségét.

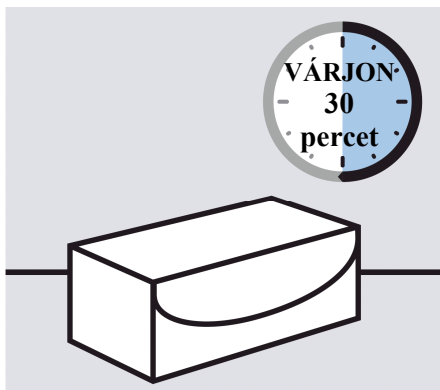
Az előretöltött injekciós toll



Ezekre a kiegészítőkre lesz szüksége:

- 1 alkoholos törlő
- 1 vattacsomó vagy gézlap
- 1 gyorstapasz
- 1, az éles eszközök tárolására szolgáló tartály (lásd 3. lépés)

1. Készüljön fel az injekció beadására

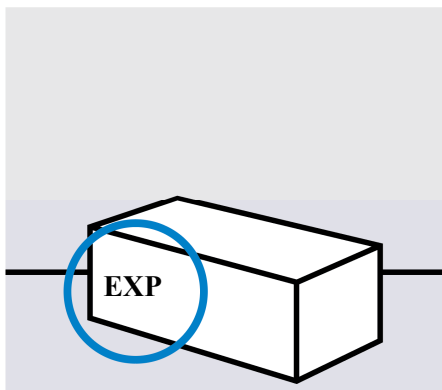


Vizsgálja meg a dobozt, és hagyja, hogy a Tremfya szobahőmérsékletűre melegedjen.

Vegye ki a hűtőszekrényből a dobozt a benne lévő előretöltött injekciós tollal.

Alkalmazás előtt hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozban, tegye egy sima felületre, és hagyja szobahőmérsékleten **körülbelül 30 percig**.

Ne melegítse semmilyen más módon.



Ellenőrizze le a lejárat dátumot („EXP”) a dobozon.

Ne alkalmazza a lejárat időn túl.

Ne adja be az injekciót, ha a dobozon lévő lezárás sérült.

Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.

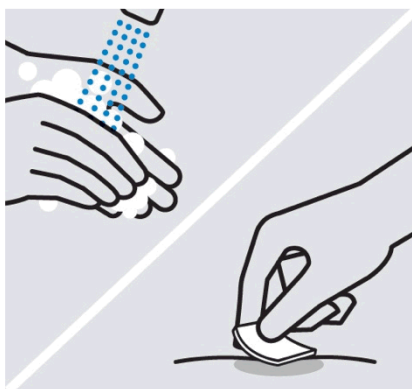


Válassza ki az injekció beadási helyét

Az alábbi területek közül válassza ki az injekció beadási helyét:

- **a combok elülső felszíne** (javasolt),
- a has alsó területe;
Ne adja a köldöke körüli 5 centiméteres területen belülre.
- a felkar hátsó felszíne (ha egy gondozó adja be Önnek az injekciót).

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, bevérzett, vörös, hámló, kemény, vagy ahol hegek vagy terhességi csíkok vannak.



Mosson kezét

Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezét.

Tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Alkoholos törlővel törölje le az injekció beadására kiválasztott helyet, és hagyja azt megszáradni.

Ne érintse meg, ne legyezze és ne fújja az injekció beadási helyét, miután megtisztította azt.



Az ellenőrzőnyíláson keresztül nézze meg a folyadékot

Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a dobozból.

Az ellenőrzőnyíláson keresztül nézze meg a folyadékot. Annak tisztának vagy világossárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. Egy vagy több légbuborékot is láthat.

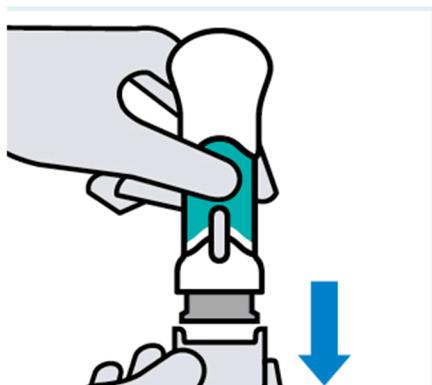
Ez normális jelenség.

Ne adja be az injekciót, ha a folyadék

- zavaros vagy
- elszíneződött vagy
- nagy méretű részecskék vannak benne.

Ha bizonytalan, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.

2. Fecskendezze be a Tremfya-t az előretöltött injekciós toll segítségével



Húzza le az alsó kupakot, ha készen áll a befecskendezésre.

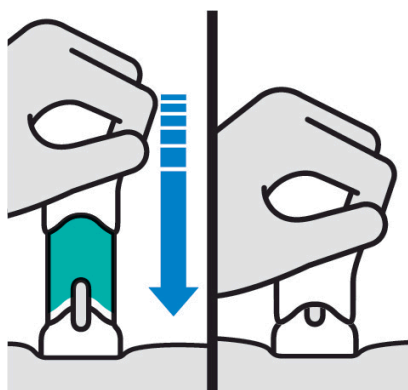
A kupak eltávolítása után ne érintse meg a biztonsági tűvédőt! Az normális jelenség, ha lát néhány folyadékseppet.

A kupak eltávolítása után 5 percen belül adja be az injekciót!

Ne tegye vissza a kupakot. Ez károsíthatja a tűt!

Ne alkalmazza az előretöltött injekciós tollat, ha az leesett a kupak eltávolítása után.

Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.



Helyezze egyenes helyzetben a bőrre.

Nyomja le egészen addig a fogantyút, amíg a zöld test már nem látható.

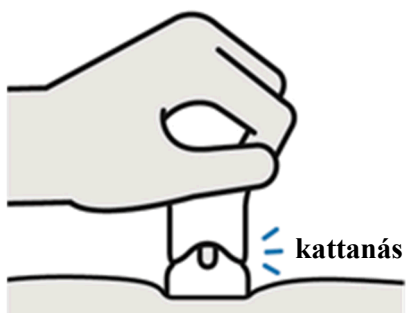
NE EMELJE FEL AZ ELŐRETÖLTÖTT INJEKCIÓS TOLLAT AZ INJEKCIÓ BEADÁSA ALATT!

Ha így tenne, a biztonsági tűvédő lezárna, amit egy sárga gyűrű mutat, és Ön nem kapná meg a teljes adagot.

A befecskendezés kezdetén hallhat egy kattanást. Nyomja tovább!

Ha ellenállást érez, nyomja tovább. Ez normális jelenség.

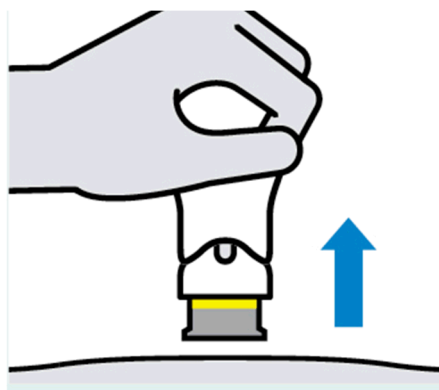
Miközben lenyomja, a gyógyszer befecskendezésre kerül. Ezt olyan sebességgel tegye, ami Önnek megfelelő!



Győződjön meg arról, hogy befejeződött az injekció beadása.

Az injekció beadása akkor fejeződik be, amikor:

- **a zöld test már nem látható;**
- a fogantyút már nem tudja lejjebb nyomni;
- egy kattanás hallható.



Függőlegesen emelje fel

A sárga gyűrű azt jelzi, hogy a biztonsági tűvédő lezárt.

3. Az injekció beadása után



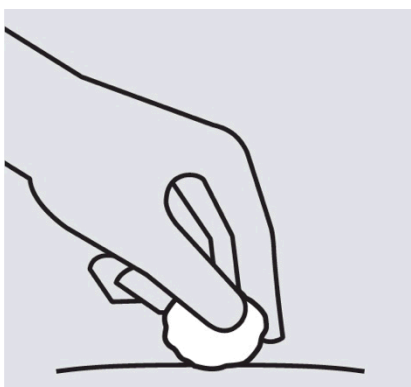
Dobja ki a használt előretöltött injekciós tollat

A használat után azonnal tegye a használt előretöltött injekciós tollat egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

Ügyeljen arra, hogy a tartályt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint dobja ki, amikor az megtelt.

Ne dobja ki az előretöltött injekciós tollat a háztartási hulladék közé.

Ne használtsa újra a használt éles eszközök tárolására szolgáló tartályt.



Ellenőrizze le az injekció beadási helyét

Az injekció beadási helyén lehet egy kis mennyiségű vér vagy folyadék. Nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot a bőrre, amíg a vérzés el nem áll.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét.

Ha szükséges, ragassza le az injekció beadási helyét egy gyorstapasszal.

Ezzel befejeződött az injekció beadása.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tremfya 100 mg PushPen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban guszelkumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremfya hatóanyaga a guszelkumab, ami egy monoklonális ellenanyagnak nevezett fehérjetípus.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy gátolja az IL-23-nak nevezett fehérje aktivitását, ami emelkedett szinten van jelen a szervezetben a pikkelysömörben (pszoriázisban), a pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban (arthritisz pszoriatikában), a kifehélyesedő vastagbélgyulladásban (kolitisz ulcerózában) és a Crohn-betegségben szenvedő embereknél.

Plakkos pszoriázis

A Tremfya-t alkalmazzák olyan felnőttek kezelésére, akik közepesen súlyos vagy súlyos „plakkos pszoriázisban”, azaz egy olyan gyulladásos betegségben szenvednek, ami a bőrt és a körmöket érinti.

A Tremfya javíthatja a bőr állapotát és a körmök kinézetét, illetve csökkenti a pikkelysömör tüneteit, például a hámlást, a bőrtünetek szóródását, a pikkelyes hámlást, a viszketést, a fájdalmat és az égő érzést.

Arthritisz pszoriatika

A Tremfya-t alkalmazzák az „arthritisz pszoriatikának” nevezett betegség kezelésére, ami az ízületek egy gyulladásos megbetegedése, és amit gyakran plakkos pikkelysömör kísér. Ha Önnek arthritisz pszoriatikája van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Tremfya-t fognak adni Önnek. A Tremfya alkalmazható önmagában vagy egy másik, metotrexátnak nevezett gyógyszerrel együtt.

A Tremfya arthritisz pszoriatikában történő alkalmazása azzal az előnnyel jár majd, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, lassítja a betegség által érintett ízületek porcainak és csontjainak a károsodását, és javítja az Ön normális, mindennapi tevékenységek elvégzéséhez szükséges képességeit.

Kolitisz ulceróza

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek kolitisz ulcerózája van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása kolitisz ulcerózában azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a véres székletet, a sürgető székelési ingert és a székletürítések számát, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

Crohn-betegség

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása Crohn-betegségben azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a hasmenést, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt

Ne alkalmazzza a Tremfya-t

- ha allergiás a guszelkumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, a Tremfya alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha Önnek aktív fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha egy fertőzés miatt kezelik,
- ha olyan fertőzése van, ami nem múlik vagy visszatér,
- ha Önnek tuberkulózisa van, vagy ha szoros kontaktusban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt,
- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzésre utaló tünetei vannak (lásd alább a „Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra” részben),
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél a Tremfya-kezelés alatt védőoltás adása esedékes.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz Önre, akkor a Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa utasításának megfelelően előfordulhat, hogy Önnél vérvizsgálatokra van szükség mielőtt a Tremfya-t alkalmazni kezdi, illetve az alkalmazás során, hogy ellenőrizzék, magas-e a májenzimek szintje. A 4 hetente Tremfya-t kapó betegeknél a májenzimek szintjének növekedése gyakrabban jelentkezhet, mint a Tremfya-t 8 hetente kapó betegeknél (lásd „Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?” a 3. pontban).

Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra

A Tremfya potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket is. A Tremfya alkalmazása alatt Önnek oda kell figyelnie ezeknek a betegségeknek a jeleire.

Fertőzések okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a láz vagy az influenzaszerű tünetek; az izomfájdalom; a köhögés; a légszomj; a vizeletürítés közben jelentkező égő érzés vagy a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés; a véres köpet (nyák); a fogyás; a hasmenés vagy a hasi fájdalom; a meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy a testen jelentkező, nem pikkelysömör okozta sebek.

A Tremfya-kezelés mellett súlyos allergiás reakciók fordultak elő, melyeknek a következő tünetek lehetnek: az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési nehézség, nehézlégzés, szédülés vagy szédülés, vagy csalánkiütés (lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”).

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha bármilyen, lehetséges súlyos allergiás reakcióra vagy fertőzésre utaló tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 18 év alatti gyermekek és serdülők számára, mert azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tremfya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél egy védőoltás beadása esedékes. A Tremfya alkalmazása alatt nem szabad bizonyos típusú védőoltásokat (élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat) kapnia.

Terhesség és szoptatás

- A Tremfya a terhesség alatt nem alkalmazható, mivel ennek a gyógyszernek a terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, javasolt, hogy kerülje a teherbeesést, és a Tremfya alkalmazása alatt, valamint a Tremfya utolsó adagja után legalább 12 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Önnél és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy szoptatni fog-e vagy a Tremfya-t fogja alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a Tremfya befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Tremfya-t fog kapni, és mennyi ideig?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy mennyi ideig kell majd a Tremfya-t alkalmazni.

Plakkos pszoriázis

- Az első adag 100 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), bőr alá adott injekcióként kerül beadásra (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnél a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni.

Artritisz pszoriatika

- Az első adag 100 mg (1 előretöltött injekciós toll tartalma), bőr alá adott injekcióként kerül beadásra (szubkután injekció). Ezt beadhatja Önnek a kezelőorvosa vagy egy, a gondozását végző egészségügyi szakember.
- Az első adag után a következő adagot 4 héttel később, majd azt követően 8 hetente fogja megkapni. A betegek egy részénél lehet, hogy az első adag után a Tremfya-t 4 hetenként fogják beadni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy milyen gyakran kaphatja a Tremfya-t.

Kolitisz ulceróza

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció) a test különböző részein. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Crohn-betegség

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció). Az injekció különböző testtájakra is beadható. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Kezelőorvosával együtt dönthet úgy, hogy a Tremfya-t saját magának adja be, ebben az esetben megfelelő oktatásban fog részesülni, hogy hogyan adja be a Tremfya injekciót. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van az injekció saját magának történő beadásával kapcsolatban. Fontos, hogy ne próbálja meg saját magának beadni az injekciót, amíg nem tanította meg arra a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember.

Az alkalmazás előtt a Tremfya alkalmazásáról szóló részletes utasításokért gondosan olvassa el a csomagoláshoz mellékelt, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztatót.

Ha az előírtnál több Tremfya-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Tremfya-t kapott, vagy ha az adagot az elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tremfya-t

Ha elfelejtette beadni a Tremfya egy adagját, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Tremfya alkalmazását

Nem szabad úgy abbahagynia a Tremfya alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha abbahagyja a kezelést, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Lehetséges súlyos allergiás reakció (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) – ennek a következő jelei vagy tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata,
- erős bőrvizsgálat, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal,
- szédülés, alacsony vérnyomás, vagy szédülés.

További mellékhatások

A következő mellékhatások mind enyhék vagy közepesen súlyosak. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzések.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- hasmenés,
- a májenzimek emelkedett vérszintje,
- bőrkiütés,
- az injekció helyén kialakuló bőrpír, irritáció vagy fájdalom.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek egy neutrofileknek nevezett típusának csökkent száma,
- herpesz simplex fertőzések,
- a bőr gombák okozta fertőzése, például a lábujjak között (például lábgomba),
- gyomorrontás (gyomor-, bélhurut),
- csalánkiütés.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne rázza fel a gyógyszert!

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz. Az alkalmazás előtt vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből, hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozban, és várjon 30 percet, hogy az szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremfya?

- A készítmény hatóanyaga a guszelkumab. Mindegyik előretöltött injekciós toll 100 mg guszelkumabot tartalmaz 1 milliliter oldatban.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Tremfya külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tremfya egy tiszta, színtelen vagy világossárga oldatos injekció. Egy darab előretöltött injekciós tollat, valamint 2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba, melyek mindegyike egy darab előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kisserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

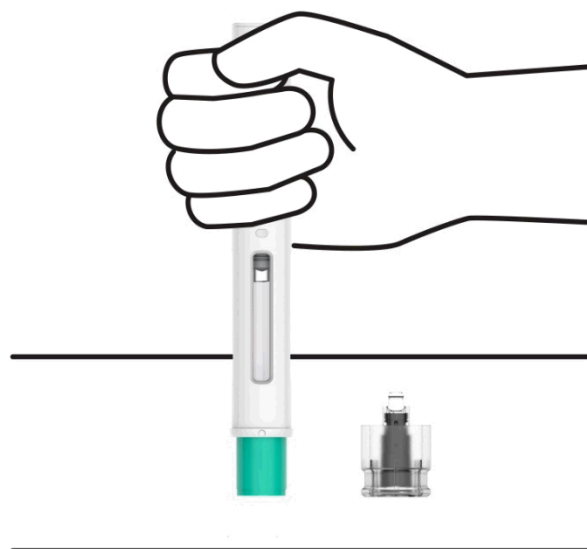
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

**Az alkalmazásra vonatkozó utasítások
Tremfya
100 mg PushPen előretöltött injekciós toll**



EGYSZER HASZNÁLATOS ESZKÖZ

Fontos

A Tremfya egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba, ami egy 100 mg-os adagot tartalmaz.

Ha a kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön vagy az Ön gondozója képes lehet beadni az Ön Tremfya injekcióját otthon, akkor oktatást kell kapnia a Tremfya helyes előkészítéséről és az injekció előretöltött injekciós tollal történő helyes beadásáról.

Kérjük, hogy a Tremfya előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt, és minden egyes alkalommal, amikor egy új előretöltött injekciós tollat kap, olvassa el az alkalmazásra vonatkozó utasításokat, mivel azok új információkat is tartalmazhatnak. Ez a használati útmutató nem helyettesíti azt, hogy beszéljen kezelőorvosával a betegségéről és a kezeléséről. Kérjük, hogy az injekció beadásának elkezdése előtt körültekintően olvassa el a betegtájékoztatót is, és minden kérdést, ami esetleg felmerül, beszéljen meg kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Minden egyes Tremfya előretöltött injekciós toll csak egyetlen alkalommal használható. Az egy adag beadása után dobja ki a használt előretöltött injekciós tollat (lásd 4. lépés), még akkor is, ha maradt benne gyógyszer. Ne használja újra az előretöltött injekciós tollat.



Tárolási információk

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat.

A fénytől való védelem és a fizikai károsodás elkerülése érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa az eredeti dobozában.

A Tremfya és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!



Segítségre van szüksége?

Forduljon kezelőorvosához, és beszéljen meg vele minden kérdést, ami felmerül Önben. További segítségért, vagy ha visszajelzést kíván küldeni, nézze meg a betegtájékoztató végén a helyi képviselő elérhetőségét.

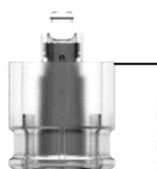
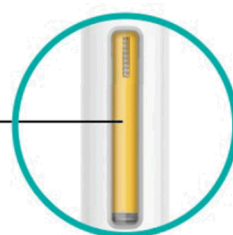
Az előretöltött injekciós toll

Alkalmazás előtt



Alkalmazás után

A sárga dugattyúrúd kitölti az ellenőrzőnyílást



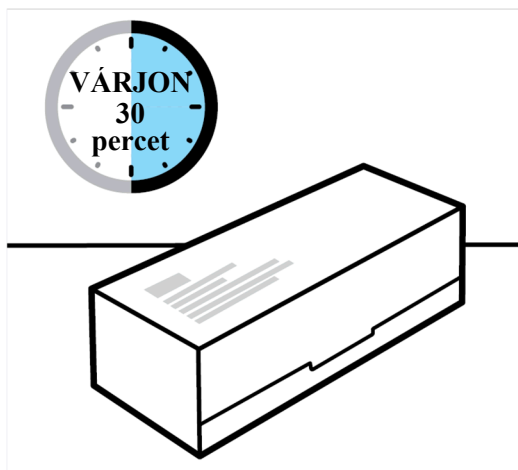
Kupak

Ne vegye le, amíg nem áll készen az injekció beadására (lásd 3. lépés)

A következőkre lesz szüksége:

- 1 db előretöltött injekciós toll
- Továbbá az alábbiakra, melyeket a doboz nem tartalmaz:
- alkoholos törlő
 - vattacsomó vagy gézlap
 - gyorstapasz
 - éles eszközök tárolására szolgáló tartály (lásd 4. lépés)

1. Készüljön elő



Hagyja, hogy a Tremfya szobahőmérsékletűre melegedjen.

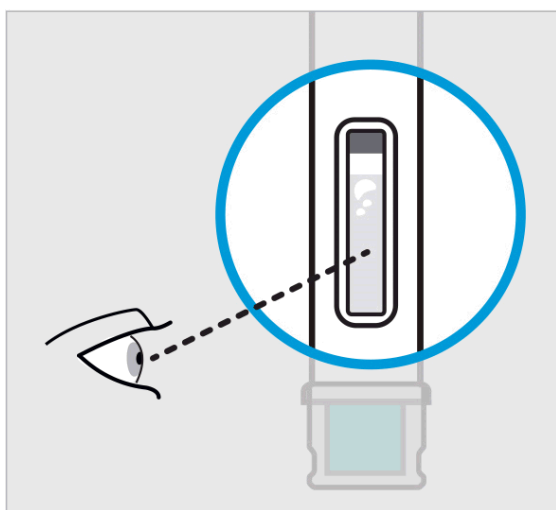
Vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből és használat előtt hagyja egy sima felületen, szobahőmérsékleten, körülbelül **30 perccel**.

Ne melegítse az előretöltött injekciós tollat semmilyen más módon.

Ellenőrizze le a lejárat dátumot („EXP”) a dobozon.

Ne alkalmazza az előretöltött injekciós tollat a lejárat időn túl, vagy ha a dobozon lévő lezárás sérült. Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.

2. Készüljön fel az injekció beadására



Nézze meg az ellenőrzőnyílásban a folyadékot – tisztának vagy halványsárgának kell lennie

Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a dobozból.

Az ellenőrzőnyíláson keresztül ellenőrizze le a folyadékot. Annak tisztának vagy világossárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. Légbuborékokat is láthat. Ez normális jelenség.

Ne adja be az injekciót, ha a folyadék:

- zavaros vagy
- elszíneződött vagy
- nagyméretű részecskék vannak benne.

Ha bizonytalan, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.

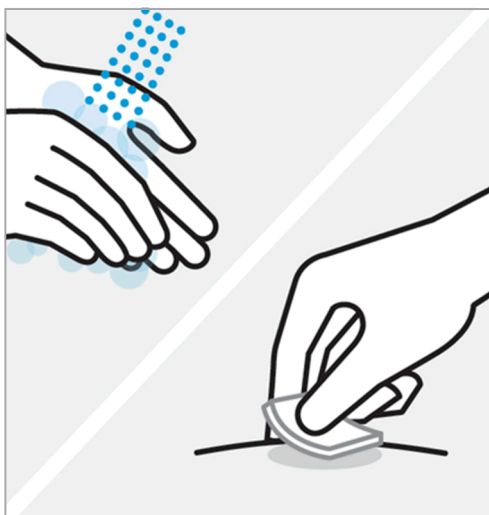


Válassza ki az injekció beadási helyét

Az alábbi területek közül válassza ki az injekció beadási helyét:

- a combok elülső felszíne,
- a has alsó területe;
Ne adja az injekciót a köldöke körüli 5 centiméteres területen belülre.
- a felkar hátsó felszíne (ha egy gondozó adja be Önnek az injekciót).

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, bevértet, vörös, hámló, megvastagodott vagy kemény. Kerülje azokat a területeket, ahol hegek vagy terhességi csíkok vannak.



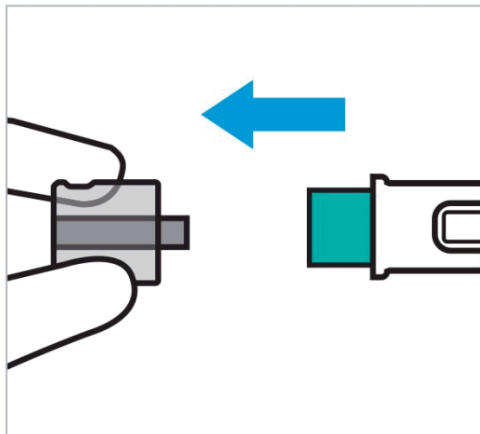
Mosson kezet és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.

Alkoholos törlővel törölje le az injekció beadására kiválasztott helyet, és hagyja azt megszáradni.

Ne érintse meg, ne legyezze, és ne fújja az injekció beadási helyét, miután megtisztította azt.

3. Fecskendezze be a Tremfya-t az előretöltött injekciós toll segítségével



Húzza le a kupakot, amikor felkészült az injekció beadására

Ne érintse meg a zöld tűvédőt!

Ez elindíthatja az injekció beadását, és Ön nem fogja megkapni az adagot!

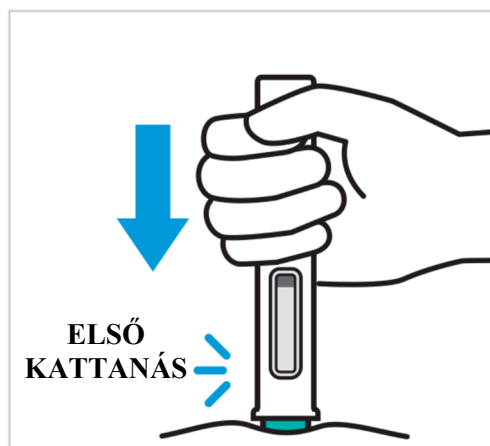
Egyenesen húzza le a kupakot. Az normális jelenség, ha lát néhány folyadékcseppet.

A kupak eltávolítása után 5 percen belül adja be a Tremfya injekciót.

Ne tegye vissza a kupakot, mert ez károsíthatja a tűt.

Ne alkalmazza az előretöltött injekciós tollat, ha az leesett a kupak eltávolítása után.

Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.



Helyezze az előretöltött injekciós tollat függőleges helyzetben az injekció beadási helyére, majd nyomja le, és tartsa lenyomva az előretöltött injekciós tollat.

Ne emelje fel az előretöltött injekciós tollat az injekció beadása alatt!

Ha így tenné, a zöld biztonsági tűvédő lezárna, és Ön nem kapná meg a teljes adagot.

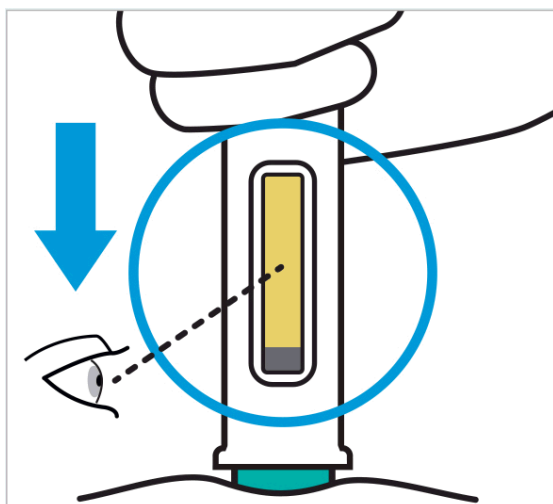
Helyezze az előretöltött injekciós tollat függőleges helyzetben az injekció beadási helyére, a zöld tűvédőt nyomja a bőréhez, és az ellenőrzőnyílás nézzen Ön felé.

Nyomja le az előretöltött injekciós tollat, és tartsa azt a bőrére rányomva.

Hallani fogja az első kattantást.

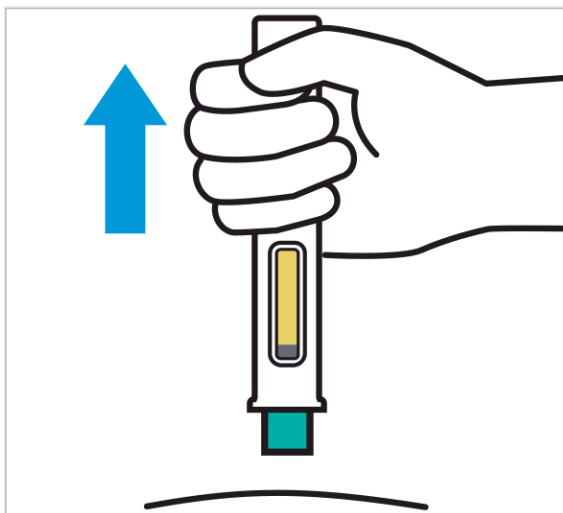


Továbbra is tartsa határozottan az előretöltött injekciós tollat a bőrén lenyomva, megközelítőleg 10 másodpercig, amíg nem hall egy második kattantást.
Az injekció beadása majdnem kész.



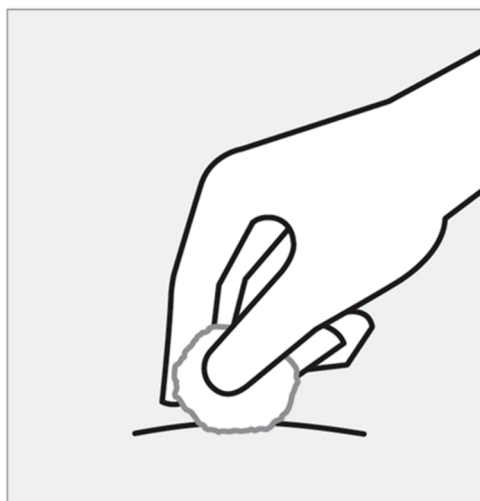
Továbbra is tartsa határozottan a bőrén lenyomva, és győződjön meg arról, hogy az injekció beadása befejeződött.

Az injekció beadása akkor fejeződött be, amikor a sárga dugattyúrúd mozgása megáll, és teljesen kitölti az ellenőrzőnyílást.



Függőlegesen emelje fel

4. Az injekció beadása után



Ellenőrizze le az injekció beadási helyét

Az injekció beadási helyén lehet egy kis mennyiségű vér vagy folyadék. Finoman nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadási helyére, amíg a vérzés el nem áll.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét. Ha szükséges, ragassza le az injekció beadási helyét egy gyorstapasszal.

Ezzel befejeződött az injekció beadása.



Dobja ki a használt előretöltött injekciós tollat és a kupakot

A használat után azonnal tegye a használt előretöltött injekciós tollat és a kupakot egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

Ügyeljen arra, hogy a tartályt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint dobja ki, amikor az megtelt.

Ne dobja ki az előretöltött injekciós tollat a háztartási hulladék közé.

Ne hasznosítsa újra a használt, éles eszközök tárolására szolgáló tartályt.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben guszelkumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremfya hatóanyaga a guszelkumab, ami egy monoklonális ellenanyagnak nevezett fehérjetípus.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy gátolja az IL-23-nak nevezett fehérje aktivitását, ami emelkedett szinten van jelen a szervezetben a kifehélyesedő vastagbélgyulladásban (kolitisz ulcerózában) és a Crohn-betegségben szenvedő embereknél.

Kolitisz ulceróza

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek kolitisz ulcerózája van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása kolitisz ulcerózában azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a véres székletet, a sürgető székelési ingert és a székletürítések számát, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

Crohn-betegség

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása Crohn-betegségben azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a hasmenést, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tremfya-t

- ha allergiás a guszelkumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, a Tremfya alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha Önnek aktív fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha egy fertőzés miatt kezelik,
- ha olyan fertőzése van, ami nem múlik vagy visszatér,
- ha Önnek tuberkulózisa van, vagy ha szoros kontaktusban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt,
- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzésre utaló tünetei vannak (lásd alább a „Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra” részben),
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél a Tremfya-kezelés alatt védőoltás adása esedékes.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz Önre, akkor a Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa utasításának megfelelően előfordulhat, hogy Önnél vérvizsgálatokra van szükség mielőtt a Tremfya-t alkalmazni kezdi, illetve az alkalmazás során, hogy ellenőrizték, magas-e a májenzimek szintje. A 4 hetente Tremfya-t kapó betegeknél a májenzimek szintjének növekedése gyakrabban jelentkezhet, mint a Tremfya-t 8 hetente kapó betegeknél (lásd „Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?” a 3. pontban).

Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra

A Tremfya potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket is. A Tremfya alkalmazása alatt Önnek oda kell figyelnie ezeknek a betegségeknek a jeleire.

Fertőzések okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a láz vagy az influenzaszerű tünetek; az izomfájdalom; a köhögés; a légszomj; a vizeletürítés közben jelentkező égő érzés vagy a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés; a véres köpet (nyák); a fogyás; a hasmenés vagy a hasi fájdalom; a meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy a testen jelentkező sebek.

A Tremfya-kezelés mellett súlyos allergiás reakciók fordultak elő, melyeknek a következő tünetek lehetnek: az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési nehézség, nehézlégzés, szédülés vagy szédülés, vagy csalánkiütés (lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”).

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha bármilyen, lehetséges súlyos allergiás reakcióra vagy fertőzésre utaló tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 18 év alatti gyermekek és serdülők számára, mert azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tremfya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél egy védőoltás beadása esedékes. A Tremfya alkalmazása alatt nem szabad bizonyos típusú védőoltásokat (élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat) kapnia.

Terhesség és szoptatás

- A Tremfya a terhesség alatt nem alkalmazható, mivel ennek a gyógyszernek a terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, javasolt, hogy kerülje a teherbeesést, és a Tremfya alkalmazása alatt, valamint a Tremfya utolsó adagja után legalább 12 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Önnel és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy szoptatni fog-e vagy a Tremfya-t fogja alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Tremfya befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Tremfya-t fog kapni, és mennyi ideig?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy mennyi ideig kell majd a Tremfya-t alkalmazni.

Kolitisz ulceróza

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció) a test különböző részein. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Crohn-betegség

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció). Az injekció különböző testtájakra is beadható. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Kezelőorvosával együtt dönthet úgy, hogy a Tremfya-t saját magának adja be, ebben az esetben megfelelő oktatásban fog részesülni, hogy hogyan adja be a Tremfya injekciót. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van az injekció saját magának történő beadásával kapcsolatban. Fontos, hogy ne próbálja meg saját magának beadni az injekciót, amíg nem tanította meg arra a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember.

Az alkalmazás előtt a Tremfya alkalmazásáról szóló részletes utasításokért gondosan olvassa el a csomagoláshoz mellékelt, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztatót.

Ha az előírtnál több Tremfya-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Tremfya-t kapott, vagy ha az adagot az elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tremfya-t

Ha elfelejtette beadni a Tremfya egy adagját, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Tremfya alkalmazását

Nem szabad úgy abbahagynia a Tremfya alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha abbahagyja a kezelést, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Lehetséges súlyos allergiás reakció (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) – ennek a következő jelei vagy tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal,
- szédülés, alacsony vérnyomás, vagy szédülés.

További mellékhatások

A következő mellékhatások mind enyhék vagy közepesen súlyosak. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzések.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- hasmenés,
- a májenzimek emelkedett vérszintje,
- bőrkiütés,
- az injekció helyén kialakuló bőrpír, irritáció vagy fájdalom.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek egy neutrofileknek nevezett típusának csökkent száma,
- herpesz simplex fertőzések,
- a bőr gombák okozta fertőzése, például a lábujjak között (például lábgomba),
- gyomorrontás (gyomor-, bélhurut),
- csalánkiütés.

Ritka (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A fecskendő címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne rázza fel a gyógyszert!

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz. Az alkalmazás előtt vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből, hagyja az előretöltött fecskendőt a dobozban, és várjon 30 percet, hogy az szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremfya?

- A készítmény hatóanyaga a guselkumab. Mindegyik előretöltött fecskendő 200 mg guselkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Tremfya külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tremfya egy tiszta, színtelen vagy világossárga oldatos injekció. Egy darab előretöltött fecskendő, valamint 2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba, melyek mindegyike egy darab előretöltött fecskendőt tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások
Tremfya
200 mg előretöltött fecskendő



EGYSZER HASZNÁLATOS ESZKÖZ

Fontos

A Tremfya egyszer használatos, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba, ami egy 200 mg-os adagot tartalmaz.

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy 1 vagy 2 előretöltött fecskendőt kell-e alkalmaznia.

Ha a kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön vagy az Ön gondozója képes lehet beadni az Ön Tremfya injekcióját otthon, akkor oktatást kell kapnia a Tremfya helyes előkészítéséről és az injekció előretöltött fecskendővel történő helyes beadásáról.

Kérjük, hogy a Tremfya előretöltött fecskendő alkalmazása előtt, és minden egyes alkalommal, amikor egy új előretöltött fecskendőt kap, olvassa el az alkalmazásra vonatkozó utasításokat, mivel azok új információkat is tartalmazhatnak. Ez a használati útmutató nem helyettesíti azt, hogy beszéljen kezelőorvosával a betegségéről és a kezeléséről. Kérjük, hogy az injekció beadásának elkezdése előtt körültekintően olvassa el a betegtájékoztatót is, és minden kérdést, ami esetleg felmerül, beszéljen meg kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Minden egyes Tremfya előretöltött fecskendő csak egyetlen alkalommal használható. Az egy adag beadása után dobja ki a használt előretöltött fecskendőt (lásd 4. lépés), még akkor is, ha maradt benne gyógyszer. Ne használja újra a Tremfya előretöltött fecskendőt.

A Tremfya előretöltött fecskendő a bőr alá történő beadásra szolgál, és nem szabad izomba vagy vénába adni. Az injekció után a tű vissza fog húzódni az eszközbe, és ott rögzül.

**Tárolási információk**

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt.

A fénytől való védelem és a fizikai károsodás elkerülése érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa az eredeti dobozában.

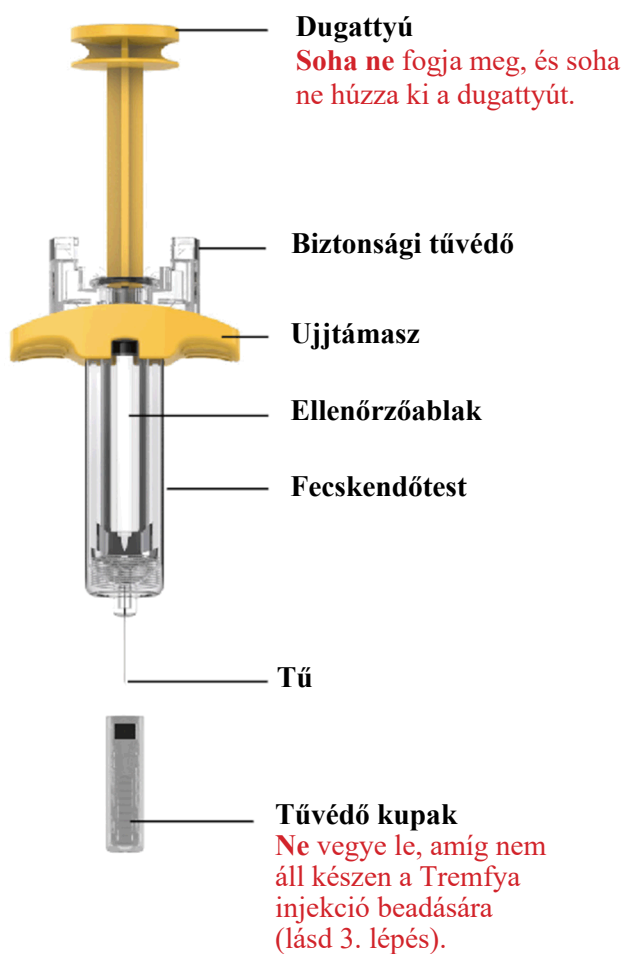
A Tremfya és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**Segítségre van szüksége?**

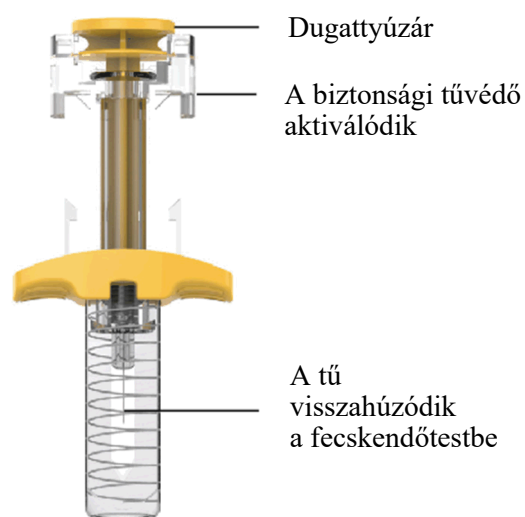
Forduljon kezelőorvosához, és beszéljen meg vele minden kérdést, ami felmerül Önben. További segítségért, vagy ha visszajelzést kíván küldeni, nézze meg a betegtájékoztató végén a helyi képviselő elérhetőségét.

Az előretöltött fecskendő

Alkalmazás előtt



Alkalmazás után



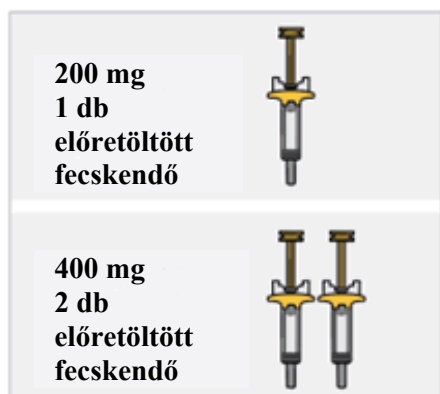
A következőkre lesz szüksége:

- 1 db előretöltött fecskendő

A doboz nem tartalmazza:

- alkoholos törlők
- vattacsomók vagy gézlapok
- gyorstapaszkok
- éles eszközök tárolására szolgáló tartály (lásd 4. lépés)

1. Készüljön elő



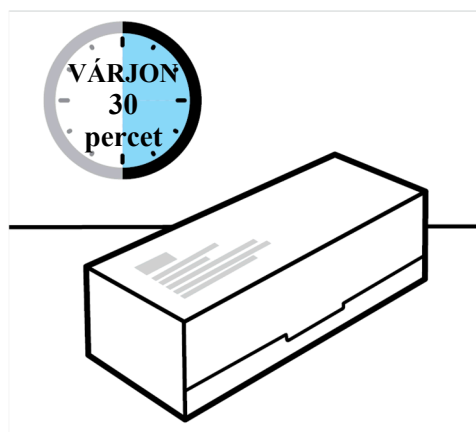
Nézze meg az adagját, hogy 1 vagy 2 előretöltött fecskendőt kell-e használnia hozzá, és vizsgálja meg a doboz(oka)t

Vegye ki a hűtőszekrényből az előretöltött fecskendőt tartalmazó doboz(oka)t.

Ellenőrizze le a lejárat dátumot („EXP”).

Ne alkalmazza az előretöltött fecskendőt a lejárat időn túl, vagy ha a dobozon lévő lezárás sérült.

Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós fecskendőt.

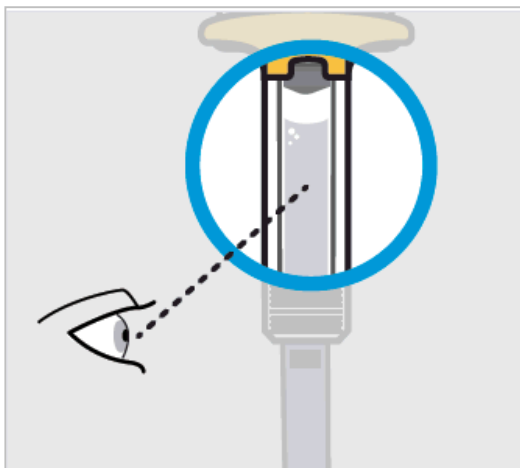


Hagyja, hogy a Tremfya szobahőmérsékletűre melegedjen

Használat előtt hagyja a doboz(oka)t egy sima felületen, szobahőmérsékleten, körülbelül **30 percig**.

Ne melegítse az előretöltött fecskendő(ke)t semmilyen más módon.

2. Készüljön fel az injekció beadására



Nézze meg a folyadékot – tisztának vagy halványsárgának kell lennie

Vegye ki az előretöltött fecskendőt a dobozból.

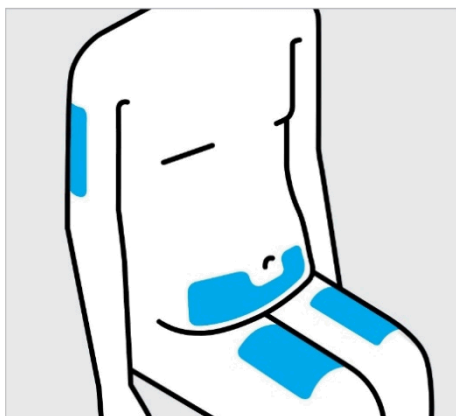
Az ellenőrzőnyíláson keresztül ellenőrizze le a folyadékot. Annak tisztának vagy világossárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. Légbuborékokat is láthat. Ez normális jelenség.

Ne adja be az injekciót, ha a folyadék:

- zavaros vagy
- elszíneződött vagy
- nagyméretű részecskék vannak benne.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az leesett.

Ha bizonytalan, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós fecskendőt.



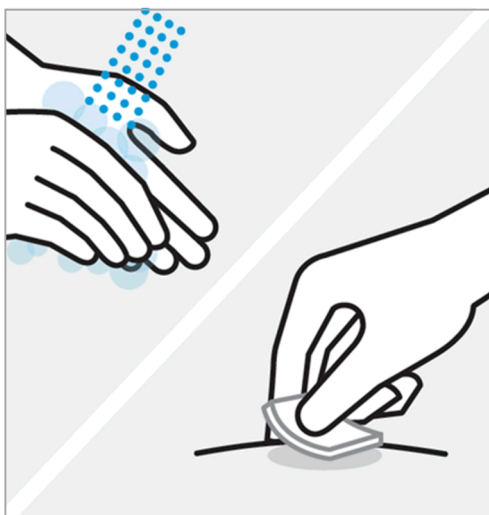
Válassza ki az injekció beadási helyét

Az alábbi területek közül válassza ki az injekció beadási helyét:

- a combok elülső felszíne,
- a has alsó területe;
- a felkar hátsó felszíne (ha egy gondozó adja be Önnek az injekciót).

Ha a teljes adaghoz 2 injekciót kell beadnia, válasszon ehhez különböző területeket, vagy hagyjon legalább 5 cm-es távolságot az injekciók beadási helyei között.

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, bevértet, vörös, hámló, megvastagodott vagy kemény. Kerülje azokat a területeket, ahol hegek vagy terhességi csíkok vannak.



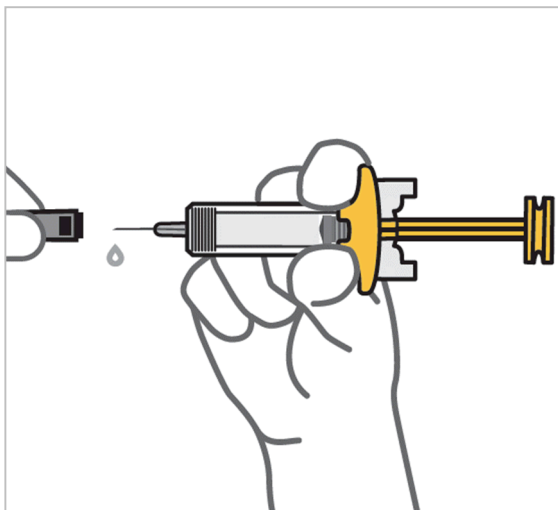
Mosson kezet és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.

Alkoholos törlővel törölje le az injekció beadására kiválasztott helyet, és hagyja azt megszáradni.

Ne érintse meg, ne legyezze, és ne fújja az injekció beadási helyét, miután megtisztította azt.

3. Fecskendezze be a Tremfya-t az előretöltött fecskendő segítségével



Vegye le a tűvédő kupakot, amikor felkészült az injekció beadására

Fogja meg az előretöltött fecskendő testét, és egyenesen húzza le a tűvédő kupakot.

Az normális, ha lát egy csepp folyadékot.

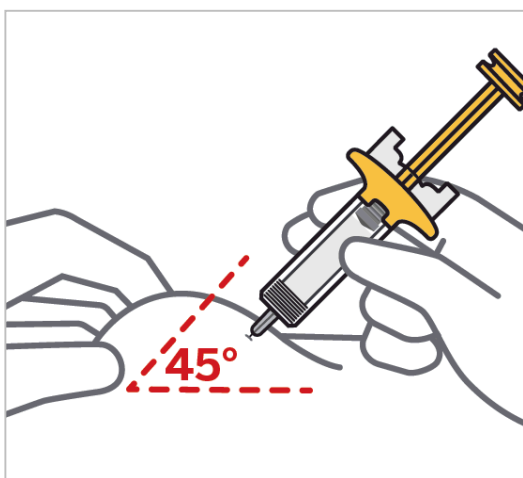
A tűvédő kupak eltávolítása után 5 percen belül adja be a Tremfya injekciót.

Ne tegye vissza a tűvédő kupakot, mert az károsíthatja a tűt vagy tűszúrásos sérülést okozhat.

Ne nyúljon a tűhöz, és **ne** hagyja, hogy az bármihez is hozzáérjen.

Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az leesett. Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós fecskendőt.

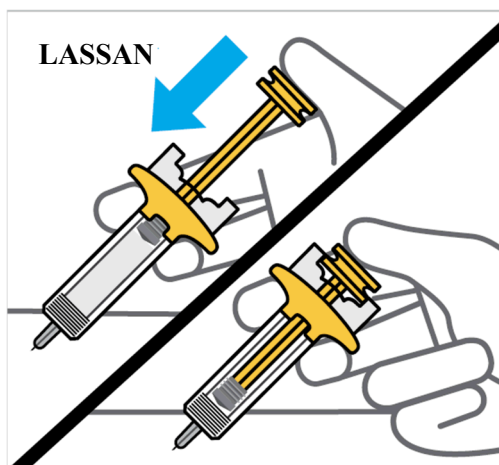
Soha ne fogja meg, és **soha ne** húzza ki a dugattyút.



Csípje össze a bőrt az injekció beadása helyén, és megközelítőleg 45 fokos szögben szúrja be a tűt

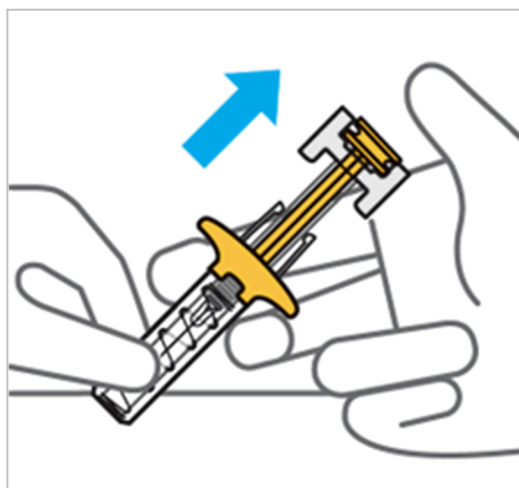
Fontos, hogy elegendő bőrt csípjen össze ahhoz, hogy a bőr alá adja be az injekciót, és ne izomba.

A tűt egy gyors mozdulattal szúrja be, mintha egy darts-nyilat dobna.



Az összes folyadék befecskendezéséhez lassan nyomja be teljesen a dugattyút, amíg az meg nem áll.

Ellenállást fog érezni, ahogy nyomja a dugattyút, de ez normális.

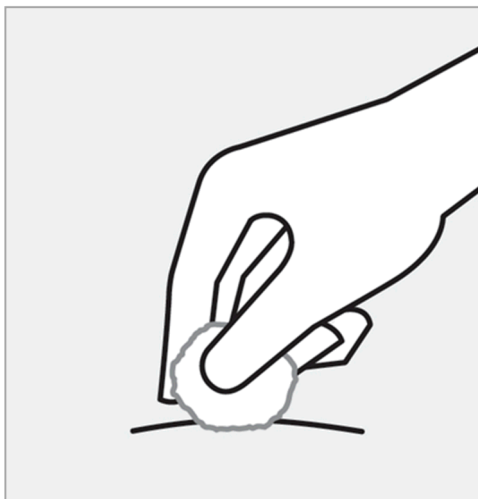


A tű bőrből való eltávolításához engedje el a dugattyút

A tű vissza fog húzódni az eszközbe, és ott rögzül.

Ha a felírt adaghoz két injekció szükséges, akkor a második előretöltött fecskendővel ismételje meg a 2–4. lépéseket.

4. Az injekció beadása után



Ellenőrizze le az injekció beadási helyét

Az injekció beadási helyén lehet egy kis mennyiségű vér vagy folyadék. Finoman nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadási helyére, amíg a vérzés el nem áll.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét. Ha szükséges, ragassza le az injekció beadási helyét egy gyorstapasszal.

Ezzel befejeződött az injekció beadása.



Dobja ki a használt előretöltött fecskendőt

A használat után azonnal tegye a használt előretöltött fecskendőt egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

Ügyeljen arra, hogy a tartályt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint dobja ki, amikor az megtelt.

Ne dobja ki az előretöltött fecskendőt a háztartási hulladék közé.

Ne használtsa újra a használt, éles eszközök tárolására szolgáló tartályt.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tremfya 200 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban guszelkumab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremfya hatóanyaga a guszelkumab, ami egy monoklonális ellenanyagnak nevezett fehérjetípus.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy gátolja az IL-23-nak nevezett fehérje aktivitását, ami emelkedett szinten van jelen a szervezetben a kifehélyesedő vastagbélgyulladásban (kolitisz ulcerózában) és a Crohn-betegségben szenvedő embereknél.

Kolitisz ulceróza

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek kolitisz ulcerózája van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása kolitisz ulcerózában azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a véres székletet, a sürgető székelési ingert és a székletürítések számát, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

Crohn-betegség

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos Crohn-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása Crohn-betegségben azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a hasmenést, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tremfya-t

- ha allergiás a guszelkumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, a Tremfya alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha Önnek aktív fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha egy fertőzés miatt kezelik,
- ha olyan fertőzése van, ami nem múlik vagy visszatér,
- ha Önnek tuberkulózisa van, vagy ha szoros kontaktusban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt,
- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzésre utaló tünetei vannak (lásd alább a „Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra” részben),
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél a Tremfya-kezelés alatt védőoltás adása esedékes.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz Önre, akkor a Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa utasításának megfelelően előfordulhat, hogy Önnél vérvizsgálatokra van szükség mielőtt a Tremfya-t alkalmazni kezdi, illetve az alkalmazás során, hogy ellenőrizték, magas-e a májenzimek szintje. A 4 hetente Tremfya-t kapó betegeknél a májenzimek szintjének növekedése gyakrabban jelentkezhet, mint a Tremfya-t 8 hetente kapó betegeknél (lásd „Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?” a 3. pontban).

Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra

A Tremfya potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket is. A Tremfya alkalmazása alatt Önnek oda kell figyelnie ezeknek a betegségeknek a jeleire.

Fertőzések okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a láz vagy az influenzaszerű tünetek; az izomfájdalom; a köhögés; a légszomj; a vizeletürítés közben jelentkező égő érzés vagy a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés; a véres köpet (nyák); a fogyás; a hasmenés vagy a hasi fájdalom; a meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy a testen jelentkező sebek.

A Tremfya-kezelés mellett súlyos allergiás reakciók fordultak elő, melyeknek a következő tünetei lehetnek: az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési nehézség, nehézlégzés, szédülés vagy szédülés, vagy csalánkiütés (lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”).

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha bármilyen, lehetséges súlyos allergiás reakcióra vagy fertőzésre utaló tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 18 év alatti gyermekek és serdülők számára, mert azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tremfya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél egy védőoltás beadása esedékes. A Tremfya alkalmazása alatt nem szabad bizonyos típusú védőoltásokat (élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat) kapnia.

Terhesség és szoptatás

- A Tremfya a terhesség alatt nem alkalmazható, mivel ennek a gyógyszernek a terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, javasolt, hogy kerülje a teherbeesést, és a Tremfya alkalmazása alatt, valamint a Tremfya utolsó adagja után legalább 12 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Önnel és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy szoptatni fog-e vagy a Tremfya-t fogja alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Tremfya befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 1 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyi Tremfya-t fog kapni, és mennyi ideig?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy mennyi ideig kell majd a Tremfya-t alkalmazni.

Kolitisz ulceróza

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció) a test különböző részein. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Crohn-betegség

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció). Az injekció különböző testtájakra is beadható. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Kezelőorvosával együtt dönthet úgy, hogy a Tremfya-t saját magának adja be, ebben az esetben megfelelő oktatásban fog részesülni, hogy hogyan adja be a Tremfya injekciót. Beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bármilyen kérdése van az injekció saját magának történő beadásával kapcsolatban. Fontos, hogy ne próbálja meg saját magának beadni az injekciót, amíg nem tanította meg arra a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember.

Az alkalmazás előtt a Tremfya alkalmazásáról szóló részletes utasításokért gondosan olvassa el a csomagoláshoz mellékelt, „Az alkalmazásra vonatkozó utasítások” című tájékoztatót.

Ha az előírtnál több Tremfya-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Tremfya-t kapott, vagy ha az adagot az elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tremfya-t

Ha elfelejtette beadni a Tremfya egy adagját, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Tremfya alkalmazását

Nem szabad úgy abbahagynia a Tremfya alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha abbahagyja a kezelést, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Lehetséges súlyos allergiás reakció (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) – ennek a következő jelei vagy tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkiütésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal,
- szédülés, alacsony vérnyomás, vagy szédülés.

További mellékhatások

A következő mellékhatások mind enyhék vagy közepesen súlyosak. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzések.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- hasmenés,
- a májenzimek emelkedett vérszintje,
- bőrkiütés,
- az injekció helyén kialakuló bőrpír, irritáció vagy fájdalom.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek egy neutrofileknek nevezett típusának csökkent száma,
- herpesz simplex fertőzések,
- a bőr gombák okozta fertőzése, például a lábujjak között (például lábgomba),
- gyomorrontás (gyomor-, bélhurut),
- csalánkiütés.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az előretöltött injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne rázza fel a gyógyszert!

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz. Az alkalmazás előtt vegye ki a dobozt a hűtőszekrényből, hagyja az előretöltött injekciós tollat a dobozban, és várjon 30 percet, hogy az szobahőmérsékletűre melegedjen.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremfya?

- A készítmény hatóanyaga a guselkumab. Mindegyik előretöltött injekciós toll 200 mg guselkumabot tartalmaz 2 milliliter oldatban.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Tremfya külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tremfya egy tiszta, színtelen vagy világossárga oldatos injekció. Egy darab előretöltött injekciós tollat, valamint 2 dobozt tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kerül forgalomba, melyek mindegyike egy darab előretöltött injekciós tollat tartalmaz. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

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

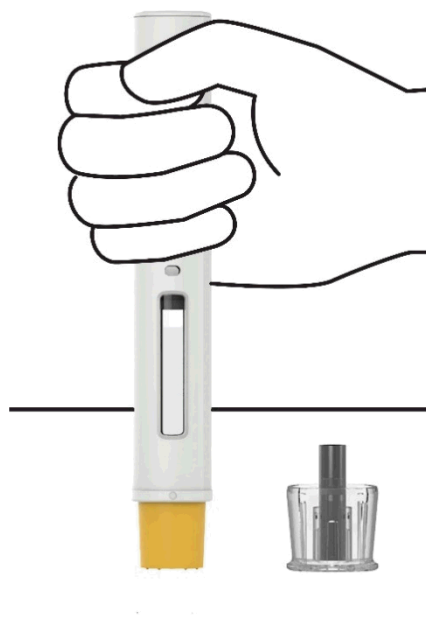
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alkalmazásra vonatkozó utasítások
Tremfya
200 mg előretöltött injekciós toll



EGYSZER HASZNÁLATOS ESZKÖZ

Fontos

A Tremfya egyszer használatos, előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba, ami egy 200 mg-os adagot tartalmaz.

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogy 1 vagy 2 előretöltött injekciós tollat kell-e alkalmaznia.

Ha a kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön vagy az Ön gondozója képes lehet beadni az Ön Tremfya injekcióját otthon, akkor oktatást kell kapnia a Tremfya helyes előkészítéséről és az injekció előretöltött injekciós tollal történő helyes beadásáról.

Kérjük, hogy a Tremfya előretöltött injekciós toll alkalmazása előtt, és minden egyes alkalommal, amikor egy új előretöltött injekciós tollat kap, olvassa el az alkalmazásra vonatkozó utasításokat, mivel azok új információkat is tartalmazhatnak. Ez a használati útmutató nem helyettesíti azt, hogy beszéljen kezelőorvosával a betegségéről és a kezeléséről. Kérjük, hogy az injekció beadásának elkezdése előtt körültekintően olvassa el a betegtájékoztatót is, és minden kérdést, ami esetleg felmerül, beszéljen meg kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel. Minden egyes Tremfya előretöltött injekciós toll csak egyetlen alkalommal használható. Az egy adag beadása után dobja ki a használt előretöltött injekciós tollat (lásd 4. lépés), még akkor is, ha maradt benne gyógyszer. Ne használja újra az előretöltött injekciós tollat.



Tárolási információk

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne rázza fel az előretöltött injekciós tollat.

A fénytől való védelem és a fizikai károsodás elkerülése érdekében az előretöltött injekciós tollat tartsa az eredeti dobozában.

A Tremfya és minden gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!



Segítségre van szüksége?

Forduljon kezelőorvosához, és beszéljen meg vele minden kérdést, ami felmerül Önben. További segítségért, vagy ha visszajelzést kíván küldeni, nézze meg a betegtájékoztató végén a helyi képviselő elérhetőségét.

Az előretöltött injekciós toll

Alkalmazás előtt



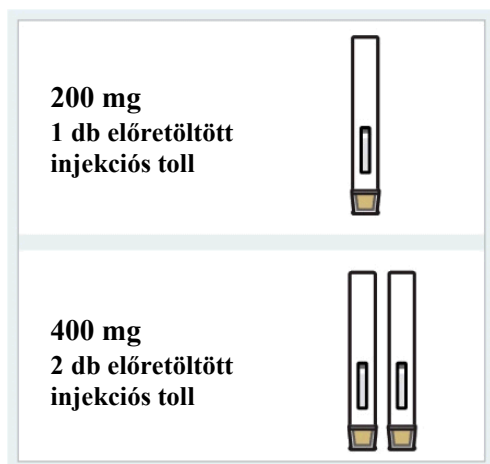
A következőkre lesz szüksége:

- 1 vagy 2 db előretöltött injekciós toll a kezelőorvosa által felírt adag alapján

A doboz nem tartalmazza:

- 1 db alkoholos törlő
- vattacsomók vagy gézlapok
- gyorstapasz
- éles eszközök tárolására szolgáló tartály (lásd 4. lépés)

1. Készüljön elő



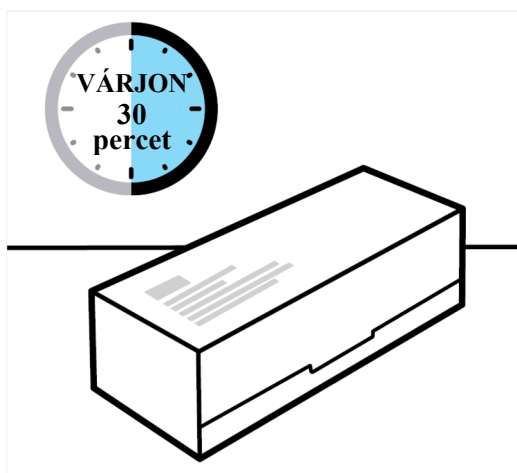
Nézze meg a felírt adagot, hogy 1 vagy 2 előretöltött injekciós tollat kell-e használnia, és vizsgálja meg a doboz(oka)t

Vegye ki a hűtőszekrényből az előretöltött injekciós tollat tartalmazó doboz(oka)t.

Ellenőrizze le a lejárat dátumot („EXP”).

Ne alkalmazza az előretöltött injekciós tollat a lejárat időn túl, vagy ha a dobozon lévő lezárás sérült.

Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.

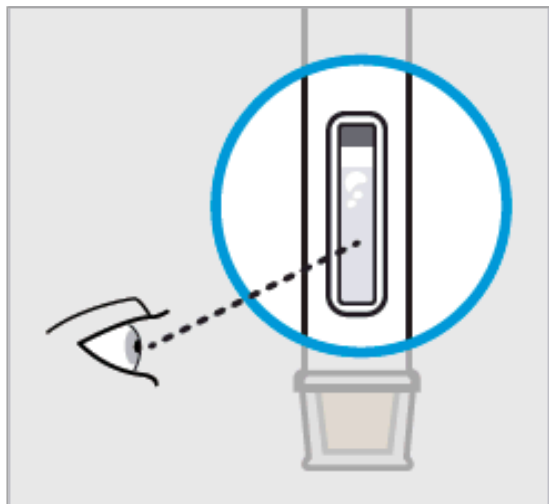


Hagyja, hogy a Tremfya szobahőmérsékletűre melegedjen

Használat előtt hagyja a doboz(oka)t egy sima felületen, szobahőmérsékleten, körülbelül **30 percig**.

Ne melegítse az előretöltött injekciós toll(ak)at semmilyen más módon.

2. Készüljön fel az injekció beadására



Nézze meg az ellenőrzőnyílásban a folyadékot – tisztának vagy halványsárgának kell lennie

Vegye ki az előretöltött injekciós tollat a dozból.

Az ellenőrzőnyíláson keresztül ellenőrizze le a folyadékot. Annak tisztának vagy világossárgának kell lennie, és néhány fehér vagy átlátszó, kisméretű részecskét tartalmazhat. Légbuborékokat is láthat. Ez normális jelenség.

Ne adja be az injekciót, ha a folyadék:

- zavaros vagy
- elszíneződött vagy
- nagyméretű részecskék vannak benne.

Ha bizonytalan, hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.



Válassza ki az injekció beadási helyét

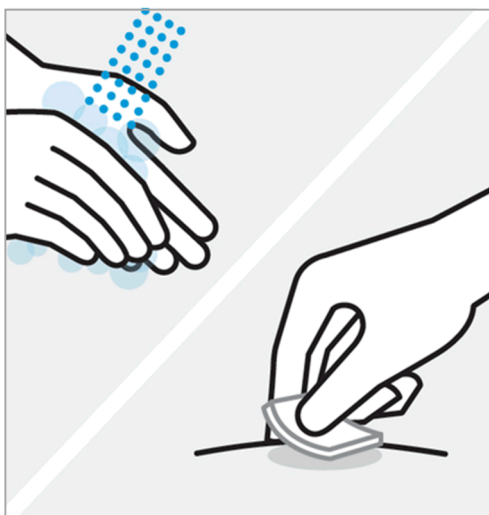
Az alábbi területek közül válassza ki az injekció beadási helyét:

- a combok elülső felszíne,
- a has alsó területe;
- a felkar hátsó felszíne (ha egy gondozó adja be Önnek az injekciót).

Ne adja az injekciót a köldöke körüli 5 centiméteres területen belülre.

Ha a teljes adaghoz 2 injekciót kell beadnia, válasszon ehhez különböző területeket, vagy hagyjon legalább 5 cm-es távolságot az injekciók beadási helyei között.

Ne adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, bevértet, vörös, hámló, megvastagodott vagy kemény. Kerülje azokat a területeket, ahol hegek vagy terhességi csíkok vannak.



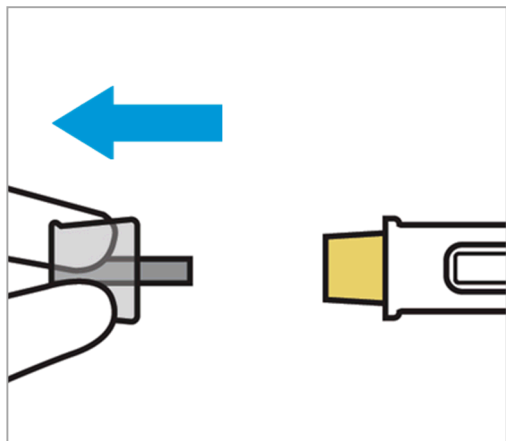
Mosson kezet és tisztítsa meg az injekció beadási helyét

Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.

Alkoholos törlővel törölje le az injekció beadására kiválasztott helyet, és hagyja azt megszáradni.

Ne érintse meg, ne legyezze, és ne fújja az injekció beadási helyét, miután megtisztította azt.

3. Fecskendezze be a Tremfya-t az előretöltött injekciós toll segítségével



Húzza le a kupakot, amikor felkészült az injekció beadására

Ne érintse meg a sárga tűvédőt!

Ez elindíthatja az injekció beadását, és Ön nem fogja megkapni az adagot!

Egyenesen húzza le a kupakot. Az normális jelenség, ha lát néhány folyadékcseppet.

A kupak eltávolítása után 5 percen belül adja be a Tremfya injekciót.

Ne tegye vissza a kupakot, mert ez károsíthatja a tűt.

Ne alkalmazza az előretöltött injekciós tollat, ha az leesett a kupak eltávolítása után.

Hívja fel kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, és kérjen egy új előretöltött injekciós tollat.



Helyezze az előretöltött injekciós tollat függőleges helyzetben az injekció beadási helyére, majd nyomja le, és tartsa lenyomva az előretöltött injekciós tollat.

Ne emelje fel az előretöltött injekciós tollat az injekció beadása alatt!

Ha így tenné, a sárga biztonsági tűvédő lezárna, és Ön nem kapná meg a teljes adagot.

Helyezze az előretöltött injekciós tollat függőleges helyzetben az injekció beadási helyére, a sárga tűvédőt nyomja a bőrre, és az ellenőrzőnyílás nézzen Ön felé.

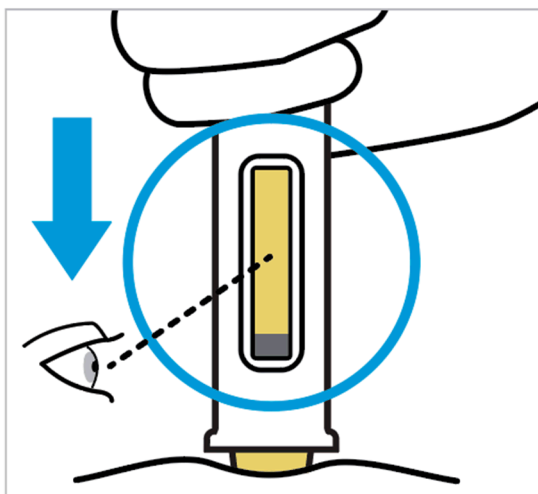
Nyomja le az előretöltött injekciós tollat, és tartsa azt a bőrre rányomva.

Hallani fogja az első kattantást.



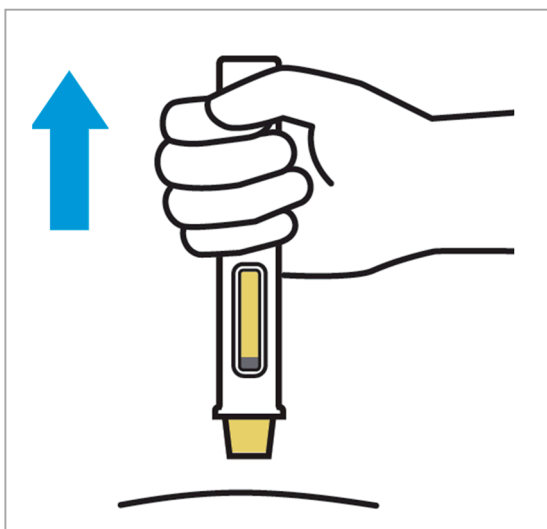
Továbbra is tartsa határozottan az előretöltött injekciós tollat a bőrén lenyomva, megközelítőleg 10 másodpercig, amíg nem hall egy második kattantást.

Az injekció beadása majdnem kész!



Továbbra is tartsa határozottan a bőrén lenyomva, és győződjön meg arról, hogy az injekció beadása befejeződött.

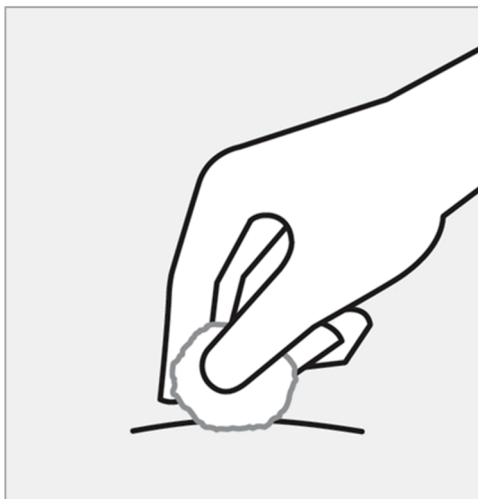
Az injekció beadása akkor fejeződött be, amikor a dugattyúrúd mozgása megáll, és teljesen kitölti az ellenőrzőnyílást.



Függőlegesen emelje fel

Ha a felírt adaghoz két injekció szükséges, akkor a második előretöltött injekciós tollal ismételje meg a 2–4. lépéseket.

4. Az injekció beadása után



Ellenőrizze le az injekció beadási helyét

Az injekció beadási helyén lehet egy kis mennyiségű vér vagy folyadék. Finoman nyomjon egy vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadási helyére, amíg a vérzés el nem áll.

Ne dörzsölje az injekció beadási helyét. Ha szükséges, ragassza le az injekció beadási helyét egy gyorstapasszal.

Ezzel befejeződött az injekció beadása.



Dobja ki a használt előretöltött injekciós tollat és a kupakot

A használat után azonnal tegye a használt előretöltött injekciós tollat és a kupakot egy, az éles eszközök tárolására szolgáló tartályba.

Ügyeljen arra, hogy a tartályt kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember utasításai szerint dobja ki, amikor az megtelt.

Ne dobja ki az előretöltött injekciós tollat a háztartási hulladék közé.

Ne hasznosítsa újra a használt, éles eszközök tárolására szolgáló tartályt.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz guszelkumab

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Tremfya, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Tremfya hatóanyaga a guszelkumab, ami egy monoklonális ellenanyagnak nevezett fehérjetípus.

Ez a gyógyszer úgy hat, hogy gátolja az IL-23-nak nevezett fehérje aktivitását, ami emelkedett szinten van jelen a szervezetben a kifehélyesedő vastagbélgyulladásban (kolitisz ulcerózában) és a Crohn-betegségben szenvedő embereknél.

Kolitisz ulceróza

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos kolitisz ulcerózában szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek kolitisz ulcerózája van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása kolitisz ulcerózában azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a véres székletet, a sürgető székelési ingert és a székletürítések számát, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását. Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

Crohn-betegség

A Tremfya-t alkalmazzák közepesen súlyos vagy súlyos fokú Crohn-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, ami a bél egy gyulladásos megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak adni Önnek. Ha nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy nem tűri jól ezeket a gyógyszereket, akkor Tremfya-t adhatnak Önnek.

A Tremfya alkalmazása Crohn-betegségben azzal a kedvező hatással járhat, hogy csökkenti a betegség okozta jeleket és tüneteket, köztük a hasmenést, a hasi fájdalmat és a bélnyálkahártya gyulladását.

Ezeknek a hatásoknak köszönhetően könnyebben fogja tudni elvégezni a mindennapi tevékenységeit, és kevésbé lesz fáradékony.

2. Tudnivalók a Tremfya alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Tremfya-t

- ha allergiás a guszelkumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Ha azt gondolja, hogy allergiás lehet, a Tremfya alkalmazása előtt kérje kezelőorvosa tanácsát.
- ha Önnek aktív fertőzése van, beleértve az aktív tuberkulózist is.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha egy fertőzés miatt kezelik,
- ha olyan fertőzése van, ami nem múlik vagy visszatér,
- ha Önnek tuberkulózisa van, vagy ha szoros kontaktusban volt valakivel, akinek tuberkulózisa volt,
- ha Ön úgy gondolja, hogy fertőzése van, vagy fertőzésre utaló tünetei vannak (lásd alább a „Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra” részben),
- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél a Tremfya-kezelés alatt védőoltás adása esedékes.

Ha nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike igaz-e Önre, akkor a Tremfya alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Kezelőorvosa utasításának megfelelően előfordulhat, hogy Önnél vérvizsgálatokra van szükség mielőtt a Tremfya-t alkalmazni kezdi, illetve az alkalmazás során, hogy ellenőrizték, magas-e a májenzimek szintje. A 4 hetente Tremfya-t kapó betegeknek a májenzimek szintjének növekedése gyakrabban jelentkezhet, mint a Tremfya-t 8 hetente kapó betegeknek (lásd „Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?” a 3. pontban).

Figyeljen a fertőzésekre és az allergiás reakciókra

A Tremfya potenciálisan súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket is. A Tremfya alkalmazása alatt Önnek oda kell figyelnie ezeknek a betegségeknek a jeleire.

A fertőzések okozta jelek és tünetek közé tartozhatnak a láz vagy az influenzaszerű tünetek; az izomfájdalom; a köhögés; a légszomj; a vizeletürítés közben jelentkező égő érzés vagy a szokásosnál gyakoribb vizeletürítés; a véres köpet (nyák); a fogyás; a hasmenés vagy a hasi fájdalom; a meleg, vörös vagy fájdalmas bőr, vagy a testen jelentkező sebek.

A Tremfya-kezelés mellett súlyos allergiás reakciók fordultak elő, melyeknek a következő tüneteik lehetnek: az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata, nyelési nehézség, nehézlégzés, szédülés vagy szédülés, vagy csalánkiütés (lásd 4. pont, „Súlyos mellékhatások”).

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha bármilyen, lehetséges súlyos allergiás reakcióra vagy fertőzésre utaló tünetet észlel.

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem adható 18 év alatti gyermekek és serdülők számára, mert azt ebben a korcsoportban nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Tremfya

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

- ha Ön nemrégiben védőoltást kapott, vagy ha Önnél egy védőoltás beadása esedékes. A Tremfya alkalmazása alatt nem szabad bizonyos típusú védőoltásokat (élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat) kapnia.

Terhesség és szoptatás

- A Tremfya a terhesség alatt nem alkalmazható, mivel ennek a gyógyszernek a terhes nőkre gyakorolt hatása nem ismert. Ha Ön fogamzóképes nő, javasolt, hogy kerülje a teherbeesést, és a Tremfya alkalmazása alatt, valamint a Tremfya utolsó adagja után legalább 12 hétig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmaznia. Beszéljen kezelőorvosával ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.
- Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Önnek és kezelőorvosának el kell döntenie, hogy szoptatni fog-e vagy a Tremfya-t fogja alkalmazni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Nem valószínű, hogy a Tremfya befolyásolná az Ön gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 10 mg poliszorbát 80-at tartalmaz injekciós üvegenként, ami 0,5 mg/ml-nek felel meg. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Tremfya nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ugyanakkor, mielőtt a Tremfya-t beadják Önnél, azt olyan oldattal keverik össze, ami nátriumot tartalmaz. Beszéljen kezelőorvosával, ha alacsony sótartalmú étrendet tart.

3. Hogyan kell alkalmazni a Tremfya-t?

A Tremfya olyan kezelőorvos vezetése és felügyelete alatt történő alkalmazásra való, aki jártas a kolitisz ulceróza és a Crohn-betegség diagnosztizálásában és kezelésében.

Mennyi Tremfya-t fog kapni, és mennyi ideig?

Kezelőorvosa el fogja dönteni, hogy mennyi ideig kell majd a Tremfya-t alkalmazni.

Kolitisz ulceróza

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció) a test különböző részein. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Crohn-betegség

A kezelés bevezetése:

A bevezető kezelés intravénás infúzió formájában vagy bőr alá beadott injekció formájában adható:

- Intravénás infúzió: A Tremfya első adagja 200 mg, és a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja azt beadni, intravénás infúzió formájában (cseppinfúzió a karja egyik vénájába). Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.
- Szubkután alkalmazás: A Tremfya első adagja 400 mg, és azt a bőr alá fogják beadni (szubkután injekció). Az injekció különböző testtájakra is beadható. Az első adag után a második adagot 4 héttel később fogja megkapni, majd a harmadik adagot további 4 héttel később.

Fenntartó kezelés:

A Tremfya 100 mg-os vagy 200 mg-os fenntartó adagját bőr alá adott injekció formájában fogják beadni (szubkután injekció). Kezelőorvosa el fogja dönteni, melyik fenntartó adagot fogja kapni:

- 100 mg-os adag esetén az adagot először 8 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 8 hetenként.
- 200 mg-os adag esetén az adagot először 4 héttel a kezelés harmadik bevezető adagja után fogják beadni, majd azt követően 4 hetenként.

Ha az előírtnál több Tremfya-t alkalmazott

Ha az előírtnál több Tremfya-t kapott, vagy ha az adagot az elrendeltnél hamarabb adták be, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni a Tremfya-t

Ha elfelejtette beadni a Tremfya egy adagját, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha idő előtt abbahagyja a Tremfya alkalmazását

Nem szabad úgy abbahagynia a Tremfya alkalmazását, hogy nem beszélt előbb kezelőorvosával. Ha abbahagyja a kezelést, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Azonnal hagyja abba a Tremfya alkalmazását, és mondja el kezelőorvosának, vagy kérjen orvosi segítséget, ha Önnél az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Lehetséges súlyos allergiás reakció (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) – ennek a következő jelei vagy tünetei lehetnek:

- nehézlégzés vagy nyelési nehézség,
- az arc, az ajkak, a nyelv vagy a garat duzzanata,
- erős bőrvizketés, vörös bőrkütyésekkel vagy kiemelkedő dudorokkal,
- szédülés, alacsony vérnyomás, vagy szédülés.

További mellékhatások

A következő mellékhatások mind enyhék vagy közepesen súlyosak. Ha ezeknek a mellékhatásoknak bármelyike súlyos formában jelentkezik, azonnal szóljon kezelőorvosának, gyógyszerészének vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet):

- légúti fertőzések.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fejfájás,
- ízületi fájdalom (artralgia),
- hasmenés,
- a májenzimek emelkedett vérszintje,
- bőrkiütés,
- az injekció helyén kialakuló bőrpír, irritáció vagy fájdalom.

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- a fehérvérsejtek egy neutrofileknek nevezett típusának csökkent száma,
- herpesz szimplex fertőzések,
- a bőr gombák okozta fertőzése, például a lábujjak között (pl. lábgomba),
- gyomorrontás (gyomor-, bélhurut),
- csalánkiütés.

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Tremfya-t tárolni?

A Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz készítmény egy kórházban vagy egy klinikán kerül beadásra, és azt a betegeknek nem kell tárolniuk vagy kezelniük.

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Ne rázza fel a gyógyszert!

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha a gyógyszer zavaros vagy elszíneződött, vagy nagyméretű részecskéket tartalmaz.

Ez a gyógyszer kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Tremfya?

- A készítmény hatóanyaga a guszelkumab. 200 mg guszelkumabot tartalmaz 20 milliliter oldatban injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: EDTA-dinátrium-dihidrát, hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, metionin, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont: „A Tremfya poliszorbát 80-at tartalmaz”).

Milyen a Tremfya külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Tremfya egy tiszta, színtelen vagy világossárga oldatos infúzió.

1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Hollandia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

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 Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Tremfya 200 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz guszelkumab

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) injekciós üveg, intravénás infúzióhoz

A Tremfya intravénás infúzióhoz való oldatot egy egészségügyi szakembernek aseptikus technikát alkalmazva kell hígítania és elkészítenie, majd infúzióban beadnia. Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalommal használható fel.

A beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a Tremfya nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. A Tremfya tiszta, színtelen vagy világossárga oldat, amely kisméretű, átlátszó részecskéket tartalmazhat. Ne használja fel, ha a folyadék nagyméretű részecskéket tartalmaz, vagy elszíneződött, vagy zavaros.

A hígításra és a beadásra vonatkozó utasítások

Adja hozzá a Tremfya-t a 250 ml-es intravénás infúziós zsákban lévő, 0,9%-os nátrium-klorid injekcióhoz az alábbiak szerint:

1. Szívjon ki a 250 ml-es infúziós zsákból – a hozzáadandó Tremfya térfogatával azonos térfogatú – 20 ml, 0,9%-os nátrium-klorid injekciót, és azt öntse ki.
2. Szívjon fel 20 ml Tremfya-t az injekciós üvegből, és a 0,8 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez adja hozzá a 250 ml-es intravénás infúziós zsákban lévő, 0,9%-os nátrium-klorid injekcióhoz. Óvatosan keverje össze a hígított oldatot. Dobja ki az injekciós üveget a maradék oldattal együtt.
3. Az infúzió beadása előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a hígított oldat nem tartalmaz-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződött-e el. A hígított oldatot legalább egy órás időtartam alatt adja be.
4. Kizárólag steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötő képességű, beépített infúziós filtert (pórusméret 0,2 mikrométer) tartalmazó infúziós szerelékkel használjon.
5. Ne infundálja a Tremfya-t ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel egyidejűleg.
6. A fel nem használt gyógyszert a helyi előírásoknak megfelelően semmisítse meg.