

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tremfya 45 mg/0,45 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte penn inneholder 45 mg guselkumab i 0,45 ml. 1 ml oppløsning inneholder 100 mg guselkumab.

Hver ferdigfylte penn kan gi 0,1 ml til 0,45 ml (tilsvarende 10 mg til 45 mg guselkumab) i trinn på 0,05 ml.

Guselkumab er et fullstendig humant immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,3 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte penn som tilsvarer 0,5 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i ferdigfylt penn (VarioJect)

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler, med tilsiktet pH på 5,8 og osmolaritet på ca. 367,5 mOsm/liter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pediatrisk plakkpsoriasis

Tremfya er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år som er kandidater for systemisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring med diagnostisering og behandling av plakkpsoriasis.

Dosering

Den ferdigfylte pennen på 45 mg/0,45 ml er til pediatriske pasienter fra 6 år og eldre med kroppsvekt under 40 kg.

Hver ferdigfylte penn er til engangsbruk til én enkelt pasient, og skal destrueres umiddelbart etter bruk.

Pediatrisk plakkpsoriasis (6 til 17 år)

Barn fra 6 år med kroppsvekt under 40 kg

Den anbefalte dosen er vist under i tabell 1, opp til maksimalt 45 mg, administrert ved subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8 uke.

Tabell 1: Anbefalt dose av guselkumab for subkutan injeksjon til pediatriske pasienter med kroppsvekt under 40 kg

Kroppsvekt (kg) (på doseringstidspunktet)	Dose (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

Barn fra 6 år med kroppsvekt på 40 kg eller mer

For barn med kroppsvekt på 40 kg eller mer, er en 100 mg ferdigfylt sprøyte tilgjengelig. For dosering og administrasjonsmåte, se pkt. 4.2 i preparatomtalen til Tremfya 100 mg ferdigfylt sprøyte.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pediatriske pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig. Deretter skal doseringen gjenopptas til vanlig planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tremfya er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Disse tilstandene forventes vanligvis ikke å ha noen signifikant effekt på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer, og ingen dosejustering anses som nødvendig. For ytterligere informasjon om eliminering av guselkumab, se pkt. 5.2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tremfya hos barn og ungdom under 6 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk. Hvis mulig, skal hudområder med synlig psoriasis unngås som injeksjonssteder.

Tremfya er ikke tiltenkt egenadministrasjon av pediatriske pasienter. Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan en omsorgsperson injisere Tremfya dersom en lege finner dette aktuelt. Legen skal imidlertid sørge for nødvendig medisinsk oppfølging av pasientene. Omsorgspersoner skal instrueres om å injisere den foreskrevne mengden av oppløsning i henhold til 'Bruksanvisningen' som ligger i esken. For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante, aktive infeksjoner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Guselkumab kan øke risikoen for infeksjon. Behandling skal ikke innledes hos pasienter med klinisk relevant, aktiv infeksjon før infeksjonen opphører eller er tilstrekkelig behandlet.

Pasienter som behandles med guselkumab, skal instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer på kronisk eller akutt infeksjon av klinisk relevans. Dersom en pasient får en klinisk relevant eller alvorlig infeksjon eller ikke responderer på standardbehandling, skal pasienten overvåkes nøye, og behandling skal seponeres til infeksjonen opphører.

Tuberkuloseutredning før behandling

Før oppstart av behandling skal pasienter utredes for tuberkuloseinfeksjon. Pasienter som får guselkumab, skal overvåkes for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling. Behandling mot tuberkulose skal overveies før oppstart av behandling hos pasienter med en anamnese med latent eller aktiv tuberkulose, hvor en adekvat behandlingskur ikke kan bekreftes.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Noen alvorlige overfølsomhetsreaksjoner oppsto flere dager etter behandling med guselkumab, inkludert tilfeller med urtikaria og dyspné. Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal administrering av guselkumab avbrytes umiddelbart og relevant behandling startes.

Økning av levertransaminase

I kliniske studier av psoriasisartritt ble det observert økt forekomst av leverenzymøkninger hos pasienter behandlet med guselkumab hver 4. uke, sammenlignet med pasienter behandlet med guselkumab hver 8. uke eller placebo (se pkt. 4.8).

Immuniseringer

Før oppstart av behandling bør fullføring av alle alders-relevante immuniseringer overveies i henhold til gjeldende immuniseringsretningslinjer. Levende vaksiner skal ikke brukes hos pasienter som behandles med guselkumab. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende respons på levende eller inaktive vaksiner.

Behandling bør unngås i minst 12 uker etter siste dose før vaksiner med levende virus eller levende bakterier, og kan gjenopptas tidligst 2 uker etter vaksiner. Forskrivende leger bør sjekke preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning vedrørende samtidig bruk av immunsuppressiva etter vaksiner.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder 0,3 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med CYP450-substrater

I en fase I-studie med pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, var endringer i systemisk eksponering ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) av midazolam, S-warfarin, omeprazol, dekstrometorfan og koffein etter en enkeltdose guselkumab ikke klinisk signifikante, noe som indikerer at interaksjoner mellom guselkumab og substrater for ulike CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) er lite sannsynlige. Det er ikke behov for dosejustering ved samtidig administrering av guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller lysbehandling

Sikkerhet og effekt av guselkumab i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske legemidler og lysbehandling har ikke blitt undersøkt i psoriasisstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling og i minst 12 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av guselkumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tremfya under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om guselkumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk de første dagene etter fødsel, og faller til lave konsentrasjoner kort tid etterpå. Dermed kan en risiko for spedbarn som ammes ikke utelukkes i denne perioden. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om amming skal opphøre eller om behandling med Tremfya skal avstås fra. Se pkt. 5.3 for informasjon om utskillelse av guselkumab i melk hos dyr (cynomolgusaper).

Fertilitet

Effekten av guselkumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tremfya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var luftveisinfeksjoner (ca. 8 % av pasientene i studier av ulcerøs kolitt, 11 % av pasientene i studier med Crohns sykdom og 15 % av pasientene i de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt).

Den overordnede sikkerhetsprofilen hos pasienter behandlet med Tremfya er tilsvarende for pasienter

med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Bivirkningstabell

Tabell 2 viser en liste over bivirkninger ved psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i kliniske studier samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklasser og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner
	Mindre vanlige	Herpes simplex-infeksjoner
	Mindre vanlige	Tineainfeksjoner
	Mindre vanlige	Gastroenteritt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Økt transaminaser
	Mindre vanlige	Nøytrofiltall redusert

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt transaminaser

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningene for økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzym, økt transaminaser, unormale leverfunksjonsprøver, hypertransaminasemi) i gruppene behandlet med guselkumab (henholdsvis 8,6 % og 8,3 % ved 100 mg subkutan dosering hver 4. uke og hver 8. uke) enn i placebogruppen (4,6 %). Det første året ble bivirkningene for økte transaminaser (som ovenfor) rapportert hos 12,9 % og 11,7 % av pasientene i gruppene med dosering henholdsvis hver 4. uke og hver 8. uke.

Basert på laboratorieevaluering var de fleste transaminaseøkningene (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre normalgrense (ULN). Transaminaseøkninger fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN hadde lav frekvens, og forekom oftere i gruppen med guselkumab hver 4. uke sammenlignet med gruppen med guselkumab hver 8. uke (tabell 3). Et tilsvarende frekvensmønster etter alvorlighetsgrad og behandlingsgruppe ble observert frem til slutten av den 2-årige kliniske fase III-studien av psoriasisartritt.

Tabell 3: Frekvens av pasienter med transaminaseøkninger etter *baseline* i to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt

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

^a placebokontrollert periode.

^b pasienter randomisert til placebo ved *baseline* som gikk over til guselkumab er ikke inkludert.

^c antall pasienter med minst én vurdering etter *baseline* for den spesifikke laboratorieprøven innenfor tidsperioden.

I de kliniske psoriasisstudiene var frekvensen av transaminaseøkninger (ALAT og ASAT) det første året med guselkumab dosert hver 8. uke tilsvarende det som ble observert med guselkumab dosert hver 8. uke i de kliniske studiene av psoriasisartritt. I løpet av 5 år økte ikke insidensen av transaminaseøkning årlig ved guselkumabbehandling. De fleste transaminaseøkningene var ≤ 3 x ULN.

Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte induksjonsperioden (uke 0-12) rapportert om hyppigere bivirkninger av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser og økt leverfunksjonsprøver) i gruppene behandlet med guselkumab (1,7 % av pasientene) enn i placebogruppen (0,6 % av pasientene). I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert om bivirkningene av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser, unormal leverfunksjon og økt leverfunksjonsprøver) hos 3,4 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,1 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 2,4 % i placebogruppen.

Basert på laboratorieevaluering i sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom, var frekvensen av ALAT- eller ASAT-økninger lavere enn den observert i de kliniske fase III-studiene av psoriasisartritt. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden (uke 12) rapportert økninger i ALAT (< 1 % av pasientene) og ASAT (< 1 % av pasientene) ≥ 3 x ULN hos pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert ALAT- og/eller ASAT-økninger ≥ 3 x ULN hos 2,7 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 2,6 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 1,9 % i placebogruppen. Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

Redusert nøytrofiltall

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningen redusert nøytrofiltall i gruppene behandlet med guselkumab (0,9 %) enn i placebogruppen (0 %). Det første året ble bivirkningen redusert nøytrofiltall rapportert hos 0,9 % av pasientene som ble behandlet med guselkumab. I de fleste tilfeller var reduksjonen i

nøytrofilitall i blod mild, forbigående, ikke forbundet med infeksjon og medførte ikke seponering av behandlingen.

Gastroenteritt

I den placebokontrollerte perioden i to kliniske fase III-studier av psoriasis oppsto gastroenteritt hyppigere i gruppen behandlet med guselkumab (1,1 %) enn i placebogruppen (0,7 %). Frem til og med uke 264 rapporterte 5,8 % av pasientene behandlet med guselkumab gastroenteritt. Bivirkningen gastroenteritt var ikke alvorlig og medførte ikke seponering av guselkumab frem til og med uke 264. Gastroenterittforekomst observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden var tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Frem til og med uke 48 i to kliniske fase III-studier av psoriasis var 0,7 % av injeksjonene med guselkumab og 0,3 % av placeboinjeksjonene forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Frem til og med uke 264 var 0,4 % av injeksjonene med guselkumab forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var generelt av mild til moderat alvorlighetsgrad; ingen var alvorlige bivirkninger og én medførte seponering av guselkumab.

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt var antall pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 24, lavt og litt høyere i guselkumabgruppene enn i placebogruppen; 5 (1,3 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 8. uke, 4 (1,1 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 4. uke og 1 (0,3 %) pasient i placebogruppen. Én pasient seponerte guselkumab på grunn av en reaksjon på injeksjonsstedet i den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasisartritt. Det første året var andelen pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet 1,6 % og 2,4 % i gruppene med guselkumab henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke. Generelt var forekomsten av injeksjoner forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

I den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt, var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet fra guselkumab frem til og med uke 44, 7,9 % (2,5 % av injeksjonene) i gruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke (guselkumab 200 mg ble administrert som to 100 mg injeksjoner i den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt) og ingen reaksjoner på injeksjonsstedet i gruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde og ingen var alvorlige.

I de kliniske fase II- og fase III-studiene av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 4,1 % (0,8 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 200 mg subkutant hver 4. uke og 1,4 % (0,6 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 100 mg subkutant hver 8. uke. Generelt var reaksjoner på injeksjonsstedet milde, ingen var alvorlige.

I en klinisk fase III-studie av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 7 % (1,3 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 200 mg subkutant hver 4. uke og 4,3 % (0,7 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 100 mg subkutant hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, ingen var alvorlige.

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til guselkumab ble evaluert ved hjelp av et sensitivt og legemiddeltolerant immunoassay.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med psoriasis og psoriasisartritt utviklet 5 % (n=145) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 52 ukers

behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 8 % (n=12) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,4 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte fase III-analyser hos pasienter med psoriasis, utviklet ca. 15 % av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 264 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 5 % antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,76 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I den pediatrike fase III-studien utviklet 18 % (n=21) av de pediatrike pasientene med psoriasis behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet i inntil 44 uker. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ingen antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende. Antistoffer mot guselkumab var ikke forbundet med endringer i farmakokinetikk, klinisk effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet. Antall pasienter som var positive for antistoffer mot guselkumab var imidlertid for lite til å kunne trekke endelige konklusjoner om påvirkningen på effekt og sikkerhet av guselkumab.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med ulcerøs kolitt, utviklet ca. 12 % (n=58) av pasientene behandlet med guselkumab i inntil 56 uker antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 16 % (n=9) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 2 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 5 % (n=30) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 7 % (n=2) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,3 % av pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med subkutan induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant disse pasientene hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Pediatrik populasjon

Plakkpsoriasis

Sikkerheten ved bruk av guselkumab ble undersøkt i en fase III-studie med placebo- og aktiv kontroll hos pediatrike pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Denne kliniske studien undersøkte sikkerhet i inntil 52 uker hos 120 pasienter fra 6 til 17 år. Sikkerhetsprofilen til guselkumab subkutan injeksjon ved bruk av 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn eller 100 mg ferdigfylt sprøyte hos pediatrike pasienter fra 6 til 17 år samsvarte med sikkerhetsprofilen rapportert i studiene på plakkpsoriasis hos voksne (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser av guselkumab på inntil 1 200 mg samt subkutane doser på inntil 400 mg ved ett enkelt doseringsbesøk har blitt administrert i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal administreres omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff (mAb) som bindes selektivt til interleukin 23 (IL-23)-proteinet med høy spesifisitet og affinitet via det antigenbindende setet. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Guselkumab hemmer IL-23-avhengig cellesignalisering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor.

IL-23-nivået er forhøyet i huden hos pasienter med plakkpsoriasis. I *in vitro*-modeller er guselkumab vist å hemme bioaktiviteten til IL-23 ved å blokkere dets interaksjon med IL-23-reseptoren på celleoverflaten, og dermed blokkere IL-23-mediert signalformidling, aktivering og cytokinkaskader. Guselkumab utøver kliniske effekter ved plakkpsoriasis og psoriasisartritt ved blokkering av IL-23-cytokinkaskaden.

Myeloidceller som uttrykker Fc-gammareseptor 1 (CD64) er vist å være en hovedkilde til IL-23 i inflammet vev ved psoriasis. Guselkumab er vist å blokkere IL-23 og binder til CD64 *in vitro*. Disse resultatene indikerer at guselkumab kan nøytralisere IL-23 på den cellulære kilden til inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I en fase I-studie medførte behandling med guselkumab redusert ekspresjon av IL-23/Th17-kaskadegener og psoriasisrelaterte genekspresjonsprofiler, vist ved analyse av mRNA fra hudbiopsier fra lesjoner hos pasienter med plakkpsoriasis ved uke 12 sammenlignet med *baseline*. I den samme fase I-studien medførte behandling med guselkumab forbedring av histologiske mål for psoriasis ved uke 12, inkludert reduksjon av epidermal tykkelse og T-celletetthet. I tillegg ble det observert redusert serumnivå av IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier av plakkpsoriasis. Disse resultatene samsvarer med den kliniske effekten observert ved behandling med guselkumab ved plakkpsoriasis.

Hos pasienter med psoriasisartritt i fase III-studier var serumnivået av akutfaseproteinene C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6, og Th17-effektorcytokinene IL-17A, IL-17F og IL-22, forhøyet ved *baseline*. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene innen 4 uker etter behandlingsstart. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene ytterligere frem til uke 24 sammenlignet med *baseline* og også sammenlignet med placebo.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis hos voksne

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble undersøkt i tre randomiserte, dobbeltblindede, fase III-studier med aktiv kontroll hos voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo og adalimumab hos 1 829 voksne pasienter. Pasienter randomisert til guselkumab (N=825) fikk 100 mg ved uke 0 og 4, og deretter hver 8. uke til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 20 (VOYAGE 2). Pasienter randomisert til adalimumab (N=582) fikk 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, etterfulgt av 40 mg annenhver uke til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 23 (VOYAGE 2). I begge studier fikk pasienter randomisert til placebo (N=422) guselkumab 100 mg ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 1 begynte alle pasienter, inkludert de som ble randomisert til

adalimumab ved uke 0, med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 52. I VOYAGE 2 ble pasienter som ble randomisert til guselkumab ved uke 0 og som var PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 90-respondere ved uke 28, randomisert på nytt til enten å fortsette behandling med guselkumab hver 8. uke (vedlikeholdsbehandling) eller få placebo (seponeringsbehandling). Pasienter som fikk seponeringsbehandling, begynte igjen med guselkumab (dosert ved tidspunkt for ny behandling, etter 4 uker og deretter hver 8. uke) når de hadde minst 50 % tap av PASI-forbedring oppnådd ved uke 28. Pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0, som var PASI 90 ikke-respondere, fikk guselkumab ved uke 28, 32 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 2 begynte alle pasienter med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 76.

Baseline sykdomskarakteristika var like i studiepopulasjonene i VOYAGE 1 og 2, med henholdsvis median kroppsoverflate (BSA) på 22 % og 24 %, median *baseline* PASI-skår på 19 for begge studier, median *baseline* DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*)-skår på 14 og 14,5, *baseline* IGA (Investigator Global Assessment)-skår alvorlig for 25 % og 23 % av pasientene og anamnese med psoriasisartritt hos 19 % og 18 % av pasientene.

Av alle pasienter inkludert i VOYAGE 1 og 2 var henholdsvis 32 % og 29 % naive overfor både konvensjonell systemisk og biologisk behandling, 54 % og 57 % hadde tidligere fått lysbehandling og 62 % og 64 % hadde tidligere fått konvensjonell systemisk behandling. I begge studier hadde 21 % tidligere fått biologisk behandling, inkludert 11 % som hadde fått minst ett anti-tumornekrosefaktor alfa (TNF α)-preparat og ca. 10 % som hadde fått et anti-IL-12/IL-23-preparat.

Effekten til guselkumab ble evaluert med hensyn til hudsykdom generelt, regional sykdom (hodebunn, hender og føtter og negler) og livskvalitet samt pasientrapporterte resultater. De ko-primære endepunktene i VOYAGE 1 og 2 var andelen av pasienter som oppnådde IGA-skår tilsvarende symptomfri eller nesten symptomfri (IGA 0/1) og PASI 90-respons ved uke 16 mot placebo (se tabell 4).

Hudsykdom generelt

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i utfallsmålene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab ved uke 16 og sammenlignet med adalimumab ved uke 24 og 48. De viktigste effektresultatene for de primære og viktigste sekundære studieendepunktene er vist i tabell 4 nedenfor.

Tabell 4: Oppsummering av klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

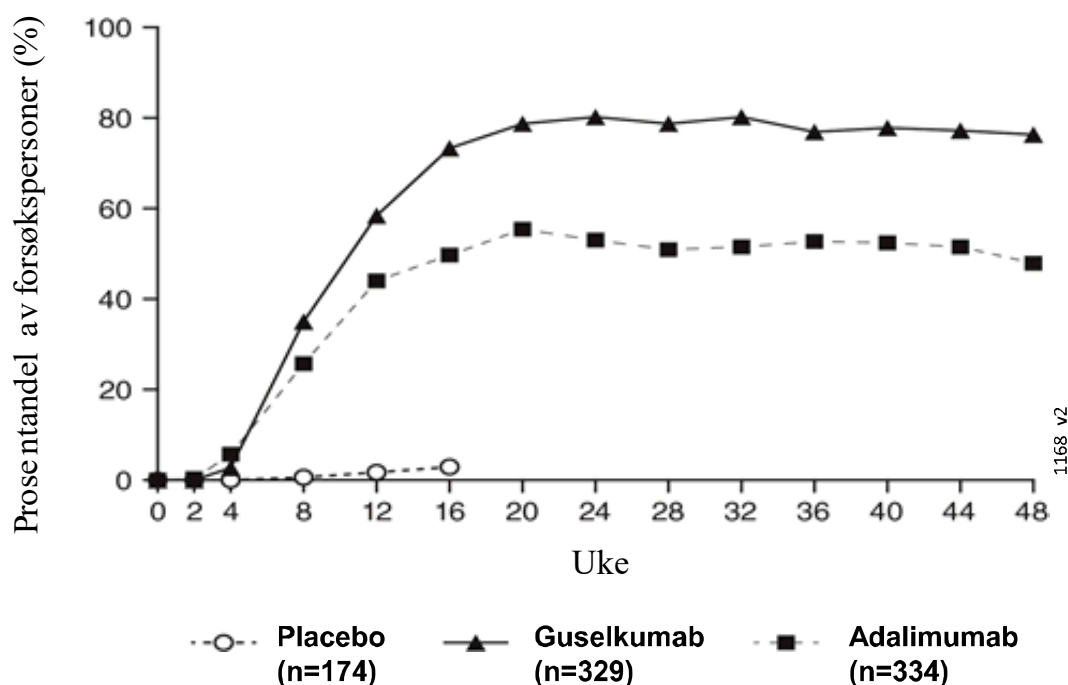
	Antall pasienter (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1 guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	Placebo (N=248)	VOYAGE 2 guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Uke 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b
PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347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

- ^a $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo.
^b $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab for viktigste sekundære endepunkter.
^c $p < 0,001$ for sammenligninger mellom guselkumab og placebo for det ko-primære endepunktet.
^d sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.
^e $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

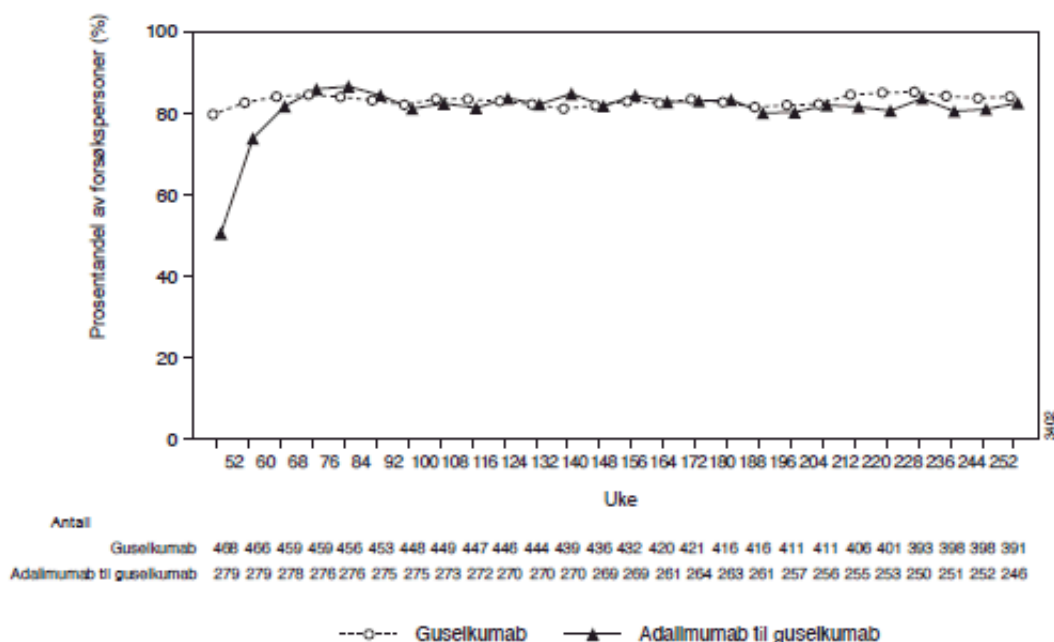
Guselkumab viste raskt innsettende effekt med signifikant høyere prosentandel forbedring av PASI sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 2 ($p < 0,001$). Prosentandelen av pasienter som oppnådde PASI 90-respons var numerisk høyere for guselkumab enn for adalimumab, med start ved uke 8 og maksimal forskjell rundt uke 20 (VOYAGE 1 og 2) som vedvarte til og med uke 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i VOYAGE 1



Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 252. For pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0 som gikk over til guselkumab ved uke 52, økte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 76 og vedvarte deretter til uke 252 (se figur 2).

Figur 2: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons ved besøk i den åpne fasen i VOYAGE 1



Effekt og sikkerhet av guselkumab ble bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, plakklokalisering, PASI *baseline* alvorlighetsgrad, samtidig psoriasisartritt og tidligere biologisk behandling. Guselkumab hadde effekt hos pasienter som var naive for konvensjonell systemisk behandling, naive for biologisk behandling eller eksponert for biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % av pasientene som fikk guselkumab vedlikeholdsbehandling ved uke 48 PASI 90-responsere sammenlignet med 36,8 % av pasientene som ble tatt av behandling ved uke 28 ($p < 0,001$). Tap av PASI 90-respons ble registrert så tidlig som 4 uker etter seponering av behandling med guselkumab med median tid til tap av PASI 90-respons på ca. 15 uker. Blant pasienter som ble tatt av behandling og deretter begynte igjen med guselkumab, oppnådde 80 % igjen en PASI 90-respons ved undersøkelse 20 uker etter oppstart av ny behandling.

I VOYAGE 2 var det blant 112 pasienter randomisert til adalimumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 66 % og 76 % som oppnådde PASI 90-respons etter henholdsvis 20 og 44 ukers behandling med guselkumab. I tillegg var det blant 95 pasienter randomisert til guselkumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 36 % og 41 % som oppnådde PASI 90-respons med henholdsvis ytterligere 20 og 44 ukers fortsatt behandling med guselkumab. Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra adalimumab til guselkumab.

Regional sykdom

I VOYAGE 1 og 2 ble det sett signifikante forbedringer i psoriasis i hodebunn, på hender og føtter og på negler (målt med henholdsvis ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSI [*Nail Psoriasis Severity Index*]) hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 ($p < 0,001$, tabell 5). Guselkumab viste bedre effekt enn adalimumab med hensyn til psoriasis i hodebunn og på hender og føtter ved uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, unntatt psoriasis på hender og føtter ved uke 24 [VOYAGE 2] og uke 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabell 5: Oppsummering av regional sykdomsrespons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

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

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

^b Omfatter kun pasienter som oppnådde ≥ 2 poengs forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo for det viktigste sekundære endepunktet.

^d Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

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

Helserelatert livskvalitet / pasientrapporterte resultater

I VOYAGE 1 og 2 ble det observert signifikant større forbedringer i helserelatert livskvalitet målt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og i pasientrapporterte psoriasissymptomer (kløe, smerter, svie, stikking og stram hud) og tegn (tørr hud, sprekker, avskalling, flassing eller flak, rødhet og blødning) målt med PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) hos pasienter som fikk guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 6). Tegn på forbedring i pasientrapporterte resultater vedvarte til uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1). Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte disse forbedringene i den åpne fasen frem til og med uke 252 (tabell 7).

Tabell 6: Oppsummering av pasientrapporterte resultater ved uke 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pasienter med <i>baseline</i> -skår	170	322	328	248	495	247
Endring fra <i>baseline</i> , gjennomsnitt (standardavvik)						
Uke 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD symptomskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	273	198	410	200
Symptomskår = 0, n (%)						
Uke 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD tegnskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	274	198	411	201
Tegnskår = 0, n (%)						
Uke 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

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

^b Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo for viktigste sekundære endepunkter.

Tabell 7: Oppsummering av pasientrapporterte resultater i den åpne fasen i VOYAGE 1

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

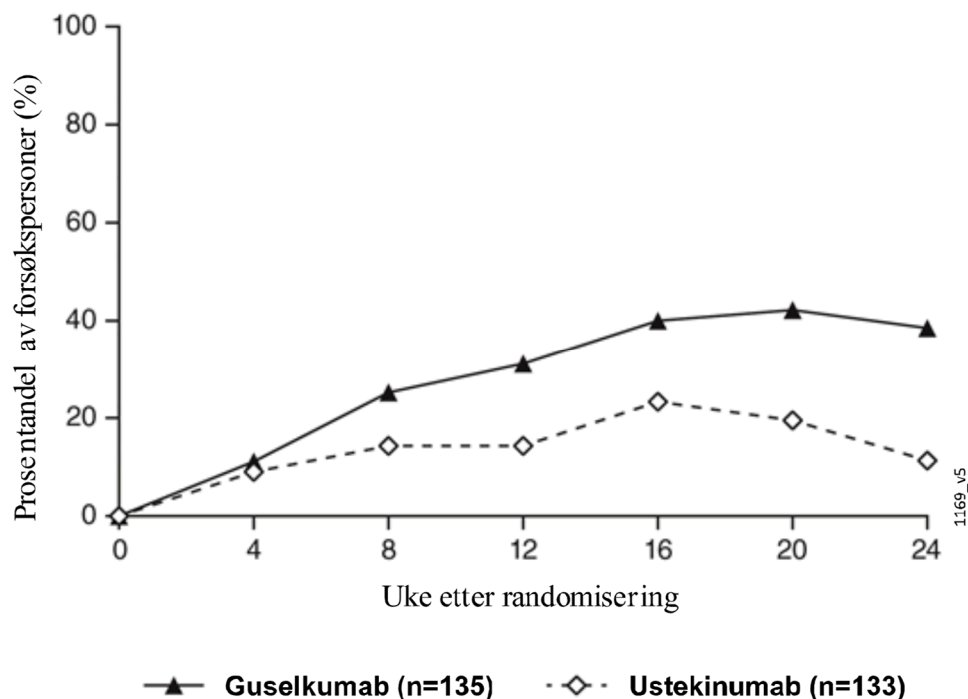
I VOYAGE 2 hadde pasienter som fikk guselkumab, signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helserelatert livskvalitet, angst og depresjon samt arbeidsbegrensning ved uke 16, målt med henholdsvis SF-36 (36-item Short Form) helserelatert spørreskjema, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire). Forbedringene i SF-36, HADS og WLQ vedvarte til og med uke 48 og i den åpne fasen til og med uke 252 hos pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling ved uke 28.

NAVIGATE

NAVIGATE-studien undersøkte guselkumabs effekt hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons (dvs. som ikke oppnådde responsen "symptomfri" eller "nesten symptomfri" definert som IGA ≥ 2) på ustekinumab ved uke 16. Alle pasienter (N=871) fikk åpen behandling med ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg og 90 mg > 100 kg) ved uke 0 og 4. Ved uke 16 ble 268 pasienter med IGA-skår ≥ 2 randomisert til enten å fortsette med ustekinumabbehandling (N=133) hver 12. uke eller starte med guselkumabbehandling (N=135) ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. *Baseline* parametre for randomiserte pasienter var tilsvarende de observert i VOYAGE 1 og 2.

Etter randomisering var det primære endepunktet antall besøk etter randomisering mellom uke 12 og 24 hvor pasienter oppnådde IGA-skår 0/1 og hadde ≥ 2 poengs forbedring. Pasienter ble undersøkt med fire ukers mellomrom ved totalt fire besøk. Hos pasienter som responderte utilstrekkelig på ustekinumab ved randomiseringstidspunktet, ble det observert signifikant større forbedring av effekt hos pasienter som byttet til guselkumabbehandling sammenlignet med pasienter som fortsatte med ustekinumabbehandling. Mellom uke 12 og 24 etter randomisering oppnådde guselkumabpasienter IGA-skår 0/1 med ≥ 2 poengs forbedring dobbelt så ofte som ustekinumabpasienter (gjennomsnitt hhv. 1,5 og 0,7 besøk, $p < 0,001$). I tillegg var det 12 uker etter randomisering en høyere andel av guselkumabpasienter sammenlignet med ustekinumabpasienter som oppnådde IGA-skår 0/1 og ≥ 2 poengs forbedring (hhv. 31,1 % og 14,3 %, $p = 0,001$) og PASI 90-respons (hhv. 48 % og 23 %, $p < 0,001$). Forskjell i responsrate mellom guselkumab- og ustekinumabpasienter ble registrert så tidlig som 4 uker etter randomisering (hhv. 11,1 % og 9,0 %) og var maksimal 24 uker etter randomisering (se figur 3). Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Prosentandel av pasienter som oppnådde IGA-skår symptomfri (0) eller nesten symptomfri (1) og minst 2 poengs forbedring i IGA fra uke 0 til og med uke 24 ved besøk etter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble også undersøkt i en dobbeltblindet studie sammenlignet med sekukinumab. Pasienter ble randomisert til å få guselkumab (N=534, 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke) eller sekukinumab (N=514, 300 mg ved uke 0, 1, 2, 3 og 4 og deretter hver 4. uke). Siste dose var ved uke 44 i begge behandlingsgrupper.

Baseline sykdomskarakteristika var sammenfallende med en populasjon med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med en median BSA på 20 %, en median PASI-skår på 18 og IGA-skår alvorlig for 24 % av pasientene.

Guselkumab var superior versus sekukinumab på det primære studieendepunktet PASI 90-respons ved uke 48 (84,5 % mot 70,0 %, $p < 0,001$). Komparative PASI-responstrater er vist i tabell 8.

Tabell 8: PASI-responstrater i ECLIPSE

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

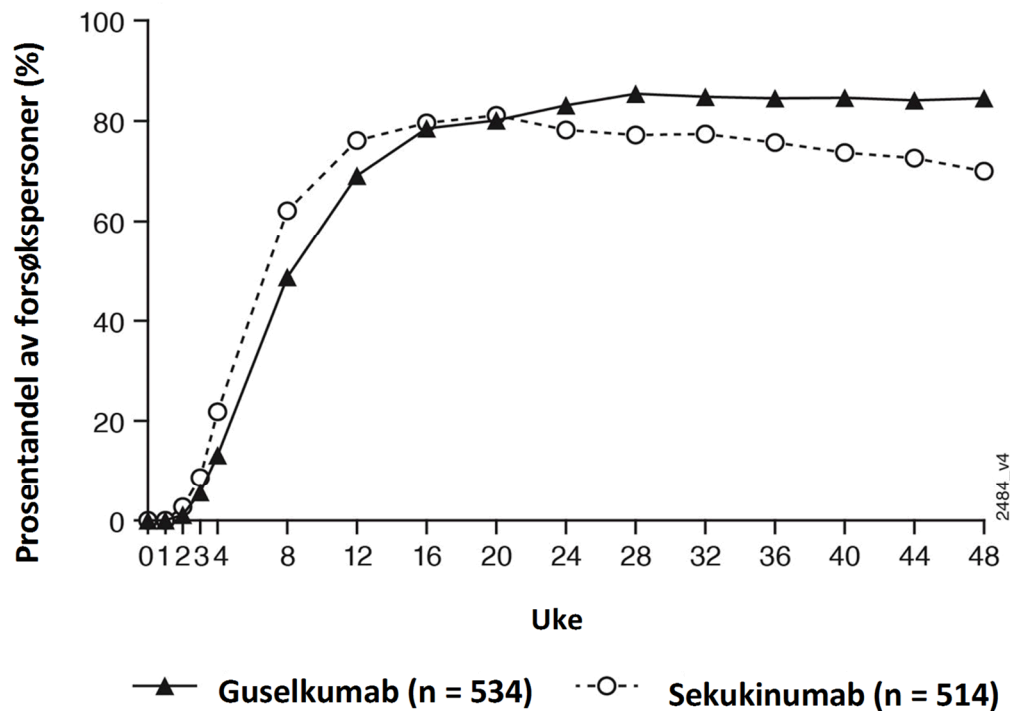
^a $p < 0,001$ for bedre effekt

^b $p < 0,001$ for ikke dårligere effekt, $p = 0,062$ for bedre effekt

^c formelle statistiske analyser ble ikke foretatt

PASI 90-responstrater for guselkumab og sekukinumab til og med uke 48 er vist i figur 4.

Figur 4: Prosentandel av pasienter som oppnådde PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i ECLIPSE



Pediatrisk populasjon

Pediatrisk plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av guselkumab ble undersøkt i én multisenter, randomisert studie med placebo- og aktiv biologisk komparatorkontroll (PROTOSTAR) hos 120 pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling og som var utilstrekkelig kontrollert med lysbehandling og/eller topiske behandlinger. PROTOSTAR ble utført i to deler. Del 1 besto av en 16 ukers randomisert periode med placebo- og aktiv komparatorkontroll etterfulgt av en periode uten kontrollgruppe med seponering og ny behandling eller oppstart av behandling med guselkumab til og med uke 52. Del 2 besto av en gruppe med åpen behandling med guselkumab til og med uke 52.

Pasienter som ble inkludert hadde en IGA-skår på ≥ 3 på en 5-poengsskala for overordnet alvorlighetsgrad av sykdom, en PASI ≥ 12 , og en minimal påvirket BSA på $\geq 10\%$, og minst ett av følgende: 1) svært tykke lesjoner, 2) klinisk signifikant påvirkning på ansikt, genitalier eller hånd/fot, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ eller 5) IGA = 4. Personer med guttat, erythrodermisk eller pustuløs psoriasis ble ekskludert.

I del 1 ble 92 pasienter fra 6 til 17 år randomisert til å få subkutan injeksjon med enten guselkumab (n=41) eller placebo (n=25) ved uke 0, 4 og 12, eller en aktiv biologisk komparator (n=26) ukentlig. I del 2 ble ytterligere 28 pasienter i alderen 12 til 17 år inkludert til å få subkutan injeksjon med guselkumab ved uke 0, 4 og deretter hver 8. uke. I guselkumabgruppen fikk pasienter med kroppsvekt under 70 kg administrert 1,3 mg/kg med 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn, og pasienter med kroppsvekt på 70 kg eller mer fikk 100 mg administrert med den ferdigfylte sprøyten.

De ko-primære endepunktene var andelen av pasienter som oppnådde en PASI 75-respons og andelen av pasienter som oppnådde en IGA-skår på 0 ("symptomfri") eller 1 ("nesten symptomfri") ved uke 16. Sekundære endepunkter omfattet, men var ikke begrenset til, andelen av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons, en IGA-skår på 0 ("symptomfri") eller en PASI 100-respons ved uke 16.

Hos de 92 pasientene i den kontrollerte delen av studien var *baseline* demografiske karakteristika sammenlignbare på tvers av behandlingsgrupper. Totalt var over 55 % menn, 85 % hvite, gjennomsnittlig kroppsvekt ca. 57,3 kg og gjennomsnittlig alder 12,9 år med 33 % av pasientene under 12 år.

Baseline sykdomskarakteristika var sammenlignbare på tvers av behandlingsgrupper med median BSA på 20 %, en median PASI-skår på ca. 17 og IGA-skår alvorlig for 20 % (placebo) og 24 % (guselkumab) av pasientene, og anamnese med psoriasisartritt hos 3,3 % av pasientene.

Hudsykdom generelt

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i utfallsmålene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 16. De viktigste effektresultatene er vist i tabell 9 nedenfor.

Tabell 9: Oppsummering av endepunkter ved uke 16 i PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	Guselkumab (N=41)	P-verdi
IGA-skår symptomfri (0) eller nesten symptomfri (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
IGA-skår symptomfri (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
PASI 75-respondere, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
PASI 90-respondere, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
PASI 100-respondere, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Endring fra <i>baseline</i> i CDLQI, LS gjennomsnitt (95 % KI) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index*

^a LS gjennomsnitt = minste kvadraters gjennomsnitt

Etter den 16 uker lange placebokontrollerte perioden i del 1 av PROTOSTAR ble pasientene behandlet med guselkumab som oppnådde PASI 90 ved uke 16 seponert fra behandlingen. Tap av PASI 90-respons ble sett så tidlig som 12 uker etter seponering av guselkumabbehandlingen med median tid til tap av PASI 90-respons på ca. 24 uker. Hos pasientene behandlet med guselkumab som ikke oppnådde en PASI 90-respons ved uke 16 var 72,2 % av pasientene som fikk fortsette behandling med guselkumab i ytterligere 32 uker PASI 75-respondere ved uke 52, og 6,1 % oppnådde PASI 90-respons ved uke 52.

Hos pasienter som ble randomisert til placebo ved uke 0, som ikke oppnådde en PASI 90-respons ved uke 16 og som gikk over til guselkumab oppnådde 95,0 % og 65,0 % henholdsvis PASI 75- og PASI 90-respons ved uke 52.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Pediatrisk populasjon

Ved *Steady-state* ble laveste serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20 hos pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, behandlet med guselkumab subkutan injeksjon ved bruk av 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn eller 100 mg ferdigfylt sprøyte (se pkt. 4.2), og var innenfor området av det som ble observert hos voksne.

Det anbefalte doseringsregimet resulterer i lignende forventet serumeksponering av guselkumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis sammenlignet med voksne i alle kroppsvektområder.

Voksen populasjon

Absorpsjon

Etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon hos friske forsøkspersoner nådde guselkumab en gjennomsnittlig ($\pm$ SD) maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml omtrent 5,5 dager etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av guselkumab etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon ble anslått å være ca. 49 % hos friske forsøkspersoner.

Hos pasienter med plakkpsoriasis, etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, ble *steady-state* serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20. Ved *steady-state* var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) laveste serumkonsentrasjon av guselkumab i to fase III-studier hos pasienter med plakkpsoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i terminalfasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var ca. 7 til 10 liter på tvers av studier.

Biotransformasjon

Den eksakte metabolismeveien til guselkumab har ikke blitt fastslått. Som humant IgG mAb, forventes guselkumab å nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk clearance (CL) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var 0,288 til 0,479 liter/døgn på tvers av studier. Gjennomsnittlig halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dager hos friske forsøkspersoner og ca. 15 til 18 dager hos pasienter med plakkpsoriasis på tvers av studier.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig bruk av NSAID, orale kortikosteroider og csDMARD som metotreksat (MTX), ikke påvirker clearance av guselkumab.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av guselkumab ($C_{\max}$ og AUC) økte omtrent doseproporsjonalt etter en subkutan enkeltinjeksjon ved doser fra 10 mg til 300 mg hos friske forsøkspersoner eller pasienter med plakkpsoriasis.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å fastslå effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til guselkumab. Nyreeliminering av intakt guselkumab, et IgG mAb, forventes å være liten og av liten betydning. Tilsvarende forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke clearance av guselkumab da IgG mAbs hovedsakelig elimineres ved intracellulær katabolisme. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos voksne hadde kreatininclearance eller leverfunksjon ingen relevant effekt på clearance av guselkumab.

Kroppsvekt

Clearance og distribusjonsvolumet av guselkumab øker med økende kroppsvekt, og doser justeres for kroppsvekt opp til 40 kg.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksisitet eller pre- og postnatal utvikling.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ble guselkumab godt tolerert ved intravenøs og subkutan administrering. En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper ga eksponerings (AUC)-verdier som var minst 23 ganger maksimal klinisk eksponering etter en dose på 200 mg gitt intravenøst. Det ble heller ikke registrert ugunstig immuntoksisitet eller kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske effekter ved gjennomføring av toksisitetstester ved gjentatt dosering eller i en målrettet studie av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper.

Ingen preneoplastiske forandringer ble observert ved histopatologiske undersøkelser av dyr behandlet i inntil 24 uker, eller etter en 12 ukers utvaskingsperiode hvor virkestoffet kunne påvises i serum.

Ingen mutagenitets- eller karsinogenitetsstudier er utført med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i melk fra cynomolgusaper målt på dag 28 postnalt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,45 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte i en ferdigfylt penn til engangsbruk, med en automatisk sikkerhetsanordning for nålen og et justerbart dosestempel.

Tremfya er tilgjengelig i pakninger inneholdende én ferdigfylt penn.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

La den ferdigfylte pennen ligge i ytterkartongen etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før Tremfya injiseres. Den ferdigfylte pennen skal ikke ristes.

Før bruk anbefales en visuell inspeksjon av den ferdigfylte pennen. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler. Tremfya skal ikke brukes dersom oppløsningen er blakket eller misfarget eller inneholder store partikler.

Hver pakning leveres med en "Bruksanvisning" som i detalj beskriver klargjøring og bruk av den ferdigfylte pennen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1234/012 1 ferdigfylt penn

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2017

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.

Guselkumab er et fullstendig humant immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte sprøyte som tilsvarer 0,5 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler, med tilsiktet pH på 5,8 og osmolaritet på ca. 367,5 mOsm/liter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis hos voksne

Tremfya er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Pediatrisk plakkpsoriasis

Tremfya er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år som er kandidater for systemisk behandling.

Psoriasisartritt

Tremfya alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX), er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (se pkt. 5.1).

Ulcerøs kolitt

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

Crohns sykdom

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander hvor det er indisert.

Dosering

Plakkpsoriasis hos voksne

Den anbefalte dosen er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 ukers behandling.

Pediatrik plakkpsoriasis (6 til 17 år)

Barn fra 6 år med kroppsvekt på 40 kg eller mer

Den anbefalte dosen er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke.

Barn fra 6 år med kroppsvekt under 40 kg

For barn med kroppsvekt under 40 kg er en 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn tilgjengelig. For dosering og administrasjonsmåte, se pkt. 4.2 i preparatomtalen til Tremfya 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pediatriske pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.

Psoriasisartritt

Den anbefalte dosen er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke. Hos pasienter med høy risiko for leddskade basert på klinisk vurdering, kan en dose på 100 mg hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1).

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.

Ulcerøs kolitt

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- eller
- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes en vedlikeholdsdose på 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). For 200 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Crohns sykdom

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- eller
- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes et vedlikeholdsdoseregime med 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). For 200 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig. Deretter skal doseringen gjenopptas til vanlig planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Det er begrenset informasjon om pasienter ≥ 65 år og svært begrenset informasjon om pasienter ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tremfya er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Disse tilstandene forventes vanligvis ikke å ha noen signifikant effekt på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer, og ingen dosejustering anses som nødvendig. For ytterligere informasjon om eliminering av guselkumab, se pkt. 5.2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tremfya hos pasienter under 18 år med ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller psoriasisartritt og hos pasienter under 6 år med psoriasis har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk. Injeksjonssteder omfatter abdomen, lår og baksiden av overarm. Tremfya skal ikke injiseres i områder hvor huden har blåmerker, er øm, rød, hard, tykk eller skjellende. Hvis mulig, skal hudområder med synlig psoriasis unngås som injeksjonssteder.

Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan voksne pasienter eller omsorgspersoner injisere Tremfya dersom en lege finner dette aktuelt. Legen skal imidlertid sørge for nødvendig medisinsk oppfølging av pasientene. Voksne pasienter eller omsorgspersoner skal instrueres om å injisere hele mengden av oppløsning i henhold til 'Bruksanvisningen' som ligger i esken. Tremfya er ikke tiltenkt egenadministrering hos pediatriske pasienter.

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante, aktive infeksjoner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Guselkumab kan øke risikoen for infeksjon. Behandling skal ikke innledes hos pasienter med klinisk relevant, aktiv infeksjon før infeksjonen opphører eller er tilstrekkelig behandlet.

Pasienter som behandles med guselkumab, skal instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer på kronisk eller akutt infeksjon av klinisk relevans. Dersom en pasient får en klinisk relevant eller alvorlig infeksjon eller ikke responderer på standardbehandling, skal pasienten overvåkes nøye, og behandling skal seponeres til infeksjonen opphører.

Tuberkuloseutredning før behandling

Før oppstart av behandling skal pasienter utredes for tuberkuloseinfeksjon. Pasienter som får guselkumab, skal overvåkes for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling. Behandling mot tuberkulose skal overveies før oppstart av behandling hos pasienter med en anamnese med latent eller aktiv tuberkulose, hvor en adekvat behandlingskur ikke kan bekreftes.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Noen alvorlige overfølsomhetsreaksjoner oppsto flere dager etter behandling med guselkumab, inkludert tilfeller med urtikaria og dyspné. Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal administrering av guselkumab avbrytes umiddelbart og relevant behandling startes.

Økning av levertransaminase

I kliniske studier av psoriasisartritt ble det observert økt forekomst av leverenzymøkninger hos pasienter behandlet med guselkumab hver 4. uke, sammenlignet med pasienter behandlet med guselkumab hver 8. uke eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved forskrivning av guselkumab hver 4. uke ved psoriasisartritt anbefales vurdering av leverenzym ved *baseline* og deretter i henhold til standard pasientbehandling. Ved økninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT] og mistanke om legemiddelindusert leverskade, skal behandling avbrytes midlertidig til diagnosen er utelukket.

Immuniseringer

Før oppstart av behandling bør fullføring av alle relevante immuniseringer overveies i henhold til gjeldende immuniseringsretningslinjer. Levende vaksiner skal ikke brukes hos pasienter som behandles med guselkumab. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende respons på levende eller inaktive vaksiner.

Behandling bør unngås i minst 12 uker etter siste dose før vaksinerings med levende virus eller levende bakterier, og kan gjenopptas tidligst 2 uker etter vaksinerings. Forskrivende leger bør sjekke preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning vedrørende samtidig bruk av immunsuppressiva etter vaksinerings.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med CYP450-substrater

I en fase I-studie med pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, var endringer i systemisk eksponering ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) av midazolam, S-warfarin, omeprazol, deksametazon og koffein etter en enkeltdose guselkumab ikke klinisk signifikante, noe som indikerer at interaksjoner mellom guselkumab og substrater for ulike CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) er lite sannsynlige. Det er ikke behov for dosejustering ved samtidig administrering av guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller lysbehandling

Sikkerhet og effekt av guselkumab i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske legemidler og lysbehandling har ikke blitt undersøkt i psoriasisstudier. I studier på psoriasisartritt så ikke samtidig bruk av metotreksat (MTX) ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

I studier på ulcerøs kolitt og Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunmodulerende legemidler (f.eks. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling og i minst 12 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av guselkumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tremfya under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om guselkumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk de første dagene etter fødsel, og faller til lave konsentrasjoner kort tid etterpå.

Dermed kan en risiko for spedbarn som ammes ikke utelukkes i denne perioden. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om amming skal opphøre eller om behandling med Tremfya skal avstås fra. Se pkt. 5.3 for informasjon om utskillelse av guselkumab i melk hos dyr (cynomolgusaper).

Fertilitet

Effekten av guselkumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tremfya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var luftveisinfeksjoner (ca. 8 % av pasientene i studier av ulcerøs kolitt, 11 % av pasientene i studier med Crohns sykdom og 15 % av pasientene i de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt).

Den overordnede sikkerhetsprofilen hos pasienter behandlet med Tremfya er tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en liste over bivirkninger ved psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i kliniske studier samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklasser og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner
	Mindre vanlige	Herpes simplex-infeksjoner
	Mindre vanlige	Tineainfeksjoner
	Mindre vanlige	Gastroenteritt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Økt transaminaser
	Mindre vanlige	Nøytrofiltall redusert

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt transaminaser

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningene for økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzym, økt transaminaser, unormale leverfunksjonsprøver, hypertransaminasemi) i gruppene behandlet med guselkumab (henholdsvis 8,6 % og 8,3 % ved 100 mg subkutan dosering hver 4. uke og hver 8. uke) enn i placebogruppen (4,6 %). Det første året ble bivirkningene for økte transaminaser (som ovenfor) rapportert hos 12,9 % og 11,7 % av pasientene i gruppene med dosering henholdsvis hver 4. uke og hver 8. uke.

Basert på laboratorieevaluering var de fleste transaminaseøkningene (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre normalgrense (ULN). Transaminaseøkninger fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN hadde lav frekvens, og forekom oftere i gruppen med guselkumab hver 4. uke sammenlignet med gruppen med guselkumab hver 8. uke (tabell 2). Et tilsvarende frekvensmønster etter alvorlighetsgrad og behandlingsgruppe ble observert frem til slutten av den 2-årige kliniske fase III-studien av psoriasisartritt.

Tabell 2: Frekvens av pasienter med transaminaseøkninger etter *baseline* i to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt

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

^a placebokontrollert periode.

^b pasienter randomisert til placebo ved *baseline* som gikk over til guselkumab er ikke inkludert.

^c antall pasienter med minst én vurdering etter *baseline* for den spesifikke laboratorieprøven innenfor tidsperioden.

I de kliniske psoriasisstudiene var frekvensen av transaminaseøkninger (ALAT og ASAT) det første året med guselkumab dosert hver 8. uke tilsvarende det som ble observert med guselkumab dosert hver 8. uke i de kliniske studiene av psoriasisartritt. I løpet av 5 år økte ikke insidensen av transaminaseøkning årlig ved guselkumabbehandling. De fleste transaminaseøkningene var $\leq 3 \times$ ULN.

Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte induksjonsperioden (uke 0-12) rapportert om hyppigere bivirkninger av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzym, økt transaminaser og økt leverfunksjonsprøver) i gruppene behandlet med guselkumab (1,7 % av pasientene) enn i placebogruppen (0,6 % av pasientene). I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert om bivirkningene av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzym, økt transaminaser, unormal

leverfunksjon og økt leverfunksjonsprøver) hos 3,4 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 4,1 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke sammenlignet med 2,4 % i placebogruppen.

Basert på laboratorie vurdering i sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom, var frekvensen av ALAT- eller ASAT-økninger lavere enn den observert i de kliniske fase III-studiene av psoriasisartritt. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden (uke 12) rapportert økninger i ALAT (< 1 % av pasientene) og ASAT (< 1 % av pasientene) ≥ 3 x ULN hos pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert ALAT- og/eller ASAT-økninger ≥ 3 x ULN hos 2,7 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 2,6 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke sammenlignet med 1,9 % i placebogruppen. Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

Redusert nøytrofilitall

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningen redusert nøytrofilitall i gruppene behandlet med guselkumab (0,9 %) enn i placebogruppen (0 %). Det første året ble bivirkningen redusert nøytrofilitall rapportert hos 0,9 % av pasientene som ble behandlet med guselkumab. I de fleste tilfeller var reduksjonen i nøytrofilitall i blod mild, forbigående, ikke forbundet med infeksjon og medførte ikke seponering av behandlingen.

Gastroenteritt

I den placebokontrollerte perioden i to kliniske fase III-studier av psoriasis oppsto gastroenteritt hyppigere i gruppen behandlet med guselkumab (1,1 %) enn i placebogruppen (0,7 %). Frem til og med uke 264 rapporterte 5,8 % av pasientene behandlet med guselkumab gastroenteritt. Bivirkningen gastroenteritt var ikke alvorlig og medførte ikke seponering av guselkumab frem til og med uke 264. Gastroenterittforekomst observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden var tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Frem til og med uke 48 i to kliniske fase III-studier av psoriasis var 0,7 % av injeksjonene med guselkumab og 0,3 % av placeboinjeksjonene forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Frem til og med uke 264 var 0,4 % av injeksjonene med guselkumab forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var generelt av mild til moderat alvorlighetsgrad; ingen var alvorlige bivirkninger og én medførte seponering av guselkumab.

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt var antall pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 24, lavt og litt høyere i guselkumabgruppene enn i placebogruppen; 5 (1,3 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 8. uke, 4 (1,1 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 4. uke og 1 (0,3 %) pasient i placebogruppen. Én pasient seponerte guselkumab på grunn av en reaksjon på injeksjonsstedet i den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasisartritt. Det første året var andelen pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet 1,6 % og 2,4 % i gruppene med guselkumab henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke. Generelt var forekomsten av injeksjoner forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

I den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt, var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet fra guselkumab frem til og med uke 44, 7,9 % (2,5 % av injeksjonene) i gruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke (guselkumab 200 mg ble administrert som to 100 mg injeksjoner i den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt) og ingen reaksjoner på injeksjonsstedet i gruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde og ingen var alvorlige.

I de kliniske fase II- og fase III-studiene av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 4,1 % (0,8 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 1,4 % (0,6 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. Generelt var reaksjoner på injeksjonsstedet milde, ingen var alvorlige.

I en klinisk fase III-studie av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 7 % (1,3 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,3 % (0,7 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, ingen var alvorlige.

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til guselkumab ble evaluert ved hjelp av et sensitivt og legemiddeltolerant immunoassay.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med psoriasis og psoriasisartritt utviklet 5 % (n=145) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 52 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 8 % (n=12) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,4 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte fase III-analyser hos pasienter med psoriasis, utviklet ca. 15 % av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 264 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 5 % antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,76 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I den pediatrike fase III-studien utviklet 18 % (n=21) av de pediatrike pasientene med psoriasis behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet i inntil 44 uker. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ingen antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende. Antistoffer mot guselkumab var ikke forbundet med endringer i farmakokinetikk, klinisk effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet. Antall pasienter som var positive for antistoffer mot guselkumab var imidlertid for lite til å kunne trekke endelige konklusjoner om påvirkningen på effekt og sikkerhet av guselkumab.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 12 % (n=58) av pasientene behandlet med guselkumab i inntil 56 uker antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 16 % (n=9) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 2 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 24 hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med subkutan injeksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 5 % (n=30) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 7 % (n=2) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,3 % av pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med subkutan induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant disse pasientene hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble

klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Pediatrik populasjon

Plakkpsoriasis

Sikkerheten ved bruk av guselkumab ble undersøkt i en fase III-studie med placebo- og aktiv kontroll hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Denne kliniske studien undersøkte sikkerhet i inntil 52 uker hos 120 pasienter fra 6 til 17 år. Sikkerhetsprofilen til guselkumab subkutan injeksjon ved bruk av 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn eller 100 mg ferdigfylt sprøyte hos pediatriske pasienter fra 6 til 17 år samsvarte med sikkerhetsprofilen rapportert i studiene på plakkpsoriasis hos voksne (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser av guselkumab på inntil 1 200 mg samt subkutane doser på inntil 400 mg ved ett enkelt doseringsbesøk har blitt administrert i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal administreres omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff (mAb) som bindes selektivt til interleukin 23 (IL-23)-proteinet med høy spesifisitet og affinitet via det antigenbindende setet. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Guselkumab hemmer IL-23-avhengig celledisagregasjon og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor.

IL-23-nivået er forhøyet i huden hos pasienter med plakkpsoriasis. Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom er IL-23-nivået forhøyet i kolonvevet. I *in vitro*-modeller er guselkumab vist å hemme bioaktiviteten til IL-23 ved å blokkere dets interaksjon med IL-23-reseptoren på celleoverflaten, og dermed blokkere IL-23-mediert signalformidling, aktivering og cytokinkaskader. Guselkumab utøver kliniske effekter ved plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved blokkering av IL-23-cytokinkaskaden.

Myeloidceller som uttrykker Fc-gammarreseptor 1 (CD64) er vist å være en hovedkilde til IL-23 i inflammert vev ved psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Guselkumab er vist å blokkere IL-23 og binder til CD64 *in vitro*. Disse resultatene indikerer at guselkumab kan nøytralisere IL-23 på den cellulære kilden til inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I en fase I-studie medførte behandling med guselkumab redusert ekspresjon av IL-23/Th17-kaskadegener og psoriasisrelaterte genekspresjonsprofiler, vist ved analyse av mRNA fra hudbiopsier fra lesjoner hos pasienter med plakkpsoriasis ved uke 12 sammenlignet med *baseline*. I den samme fase I-studien medførte behandling med guselkumab forbedring av histologiske mål for psoriasis ved uke 12, inkludert reduksjon av epidermal tykkelse og T-celletetthet. I tillegg ble det observert redusert serumnivå av IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier av plakkpsoriasis. Disse resultatene samsvarer med den kliniske effekten observert ved behandling med guselkumab ved plakkpsoriasis.

Hos pasienter med psoriasisartritt i fase III-studier var serumnivået av akutfaseproteinene C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6, og Th17-effektorcytokinene IL-17A, IL-17F og IL-22, forhøyet ved *baseline*. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene innen 4 uker etter behandlingsstart. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene ytterligere frem til uke 24 sammenlignet med *baseline* og også sammenlignet med placebo.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom medførte behandling med guselkumab til reduserte nivåer av inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, til og med induksjonsuke 12, som vedvarte gjennom ett års vedlikeholdsbehandling. Serumproteinnivåer av IL-17A, IL-22 og IFN γ ble redusert så tidlig som ved uke 4, og fortsatte å synke til og med induksjonsuke 12. Guselkumab reduserte også RNA-nivået av IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier fra kolonslimhinnen ved uke 12.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis hos voksne

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble undersøkt i tre randomiserte, dobbeltblindede, fase III-studier med aktiv kontroll hos voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo og adalimumab hos 1 829 voksne pasienter. Pasienter randomisert til guselkumab (N=825) fikk 100 mg ved uke 0 og 4, og deretter hver 8. uke til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 20 (VOYAGE 2). Pasienter randomisert til adalimumab (N=582) fikk 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, etterfulgt av 40 mg annenhver uke til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 23 (VOYAGE 2). I begge studier fikk pasienter randomisert til placebo (N=422) guselkumab 100 mg ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 1 begynte alle pasienter, inkludert de som ble randomisert til adalimumab ved uke 0, med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 52. I VOYAGE 2 ble pasienter som ble randomisert til guselkumab ved uke 0 og som var PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 90-respondere ved uke 28, randomisert på nytt til enten å fortsette behandling med guselkumab hver 8. uke (vedlikeholdsbehandling) eller få placebo (seponeringsbehandling). Pasienter som fikk seponeringsbehandling, begynte igjen med guselkumab (dosert ved tidspunkt for ny behandling, etter 4 uker og deretter hver 8. uke) når de hadde minst 50 % tap av PASI-forbedring oppnådd ved uke 28. Pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0, som var PASI 90 ikke-respondere, fikk guselkumab ved uke 28, 32 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 2 begynte alle pasienter med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 76.

Baseline sykdomskarakteristika var like i studiepopulasjonene i VOYAGE 1 og 2, med henholdsvis median kroppsoverflate (BSA) på 22 % og 24 %, median *baseline* PASI-skår på 19 for begge studier, median *baseline* DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*)-skår på 14 og 14,5, *baseline* IGA (Investigator Global Assessment)-skår alvorlig for 25 % og 23 % av pasientene og anamnese med psoriasisartritt hos 19 % og 18 % av pasientene.

Av alle pasienter inkludert i VOYAGE 1 og 2 var henholdsvis 32 % og 29 % naive overfor både konvensjonell systemisk og biologisk behandling, 54 % og 57 % hadde tidligere fått lysbehandling og

62 % og 64 % hadde tidligere fått konvensjonell systemisk behandling. I begge studier hadde 21 % tidligere fått biologisk behandling, inkludert 11 % som hadde fått minst ett anti-tumornekrosefaktor alfa (TNF α)-preparat og ca. 10 % som hadde fått et anti-IL-12/IL-23-preparat.

Effekten til guselkumab ble evaluert med hensyn til hudsykdom generelt, regional sykdom (hodebunn, hender og føtter og negler) og livskvalitet samt pasientrapporterte resultater. De ko-primære endepunktene i VOYAGE 1 og 2 var andelen av pasienter som oppnådde IGA-skår tilsvarende symptomfri eller nesten symptomfri (IGA 0/1) og PASI 90-respons ved uke 16 mot placebo (se tabell 3).

Hudsykdom generelt

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab ved uke 16 og sammenlignet med adalimumab ved uke 24 og 48. De viktigste effektresultatene for de primære og viktigste sekundære studieendepunktene er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Oppsummering av klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

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

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

^b p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab for viktigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligninger mellom guselkumab og placebo for det ko-primære endepunktet.

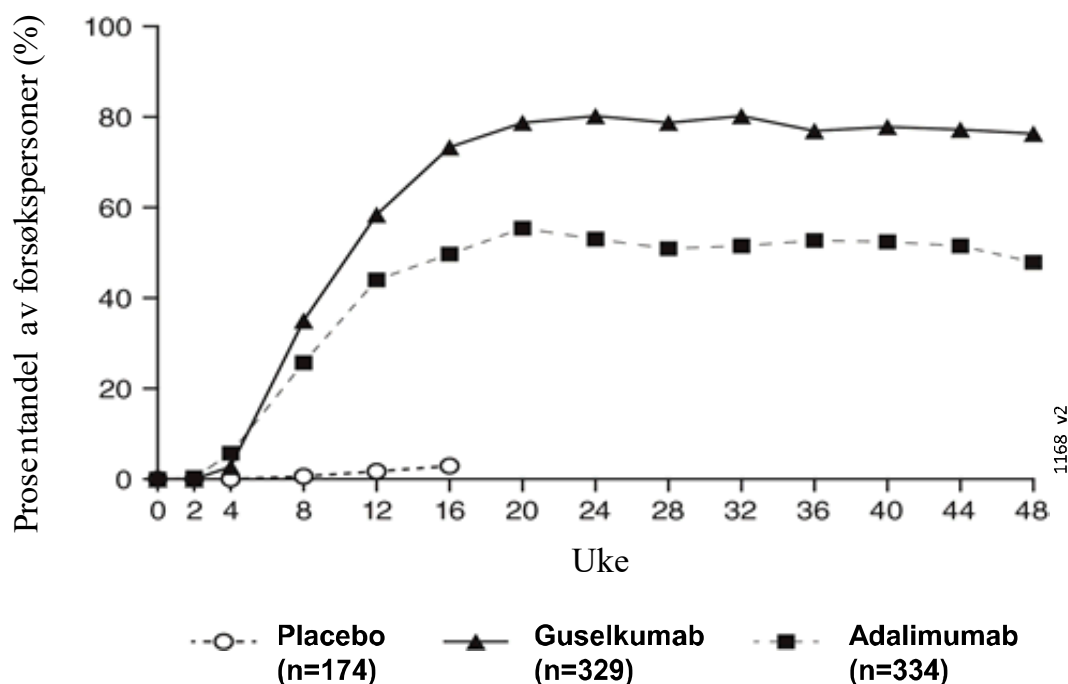
^d sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

^e p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

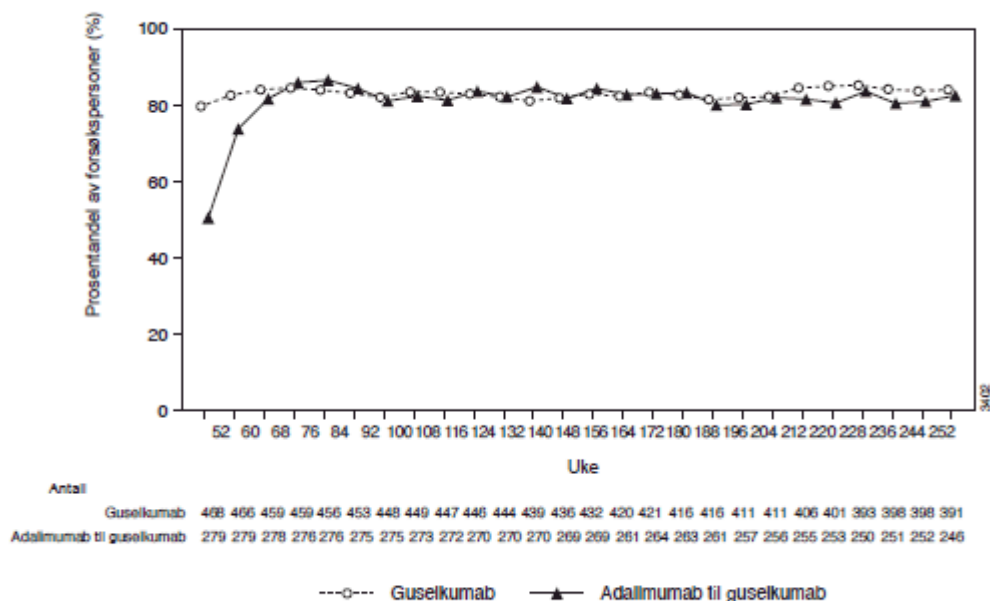
Guselkumab viste raskt innsettende effekt med signifikant høyere prosentandel forbedring av PASI sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 2 (p < 0,001). Prosentandelen av pasienter som oppnådde PASI 90-respons var numerisk høyere for guselkumab enn for adalimumab, med start ved uke 8 og maksimal forskjell rundt uke 20 (VOYAGE 1 og 2) som vedvarte til og med uke 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

Figur 1: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i VOYAGE 1



Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 252. For pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0 som gikk over til guselkumab ved uke 52, økte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 76 og vedvarte deretter til uke 252 (se figur 2).

Figur 2: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons ved besøk i den åpne fasen i VOYAGE 1



Effekt og sikkerhet av guselkumab ble bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, plakklokalisering, PASI baseline alvorlighetsgrad, samtidig psoriasisartritt og tidligere biologisk

behandling. Guselkumab hadde effekt hos pasienter som var naive for konvensjonell systemisk behandling, naive for biologisk behandling eller eksponert for biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % av pasientene som fikk guselkumab vedlikeholdsbehandling ved uke 48 PASI 90-respondere sammenlignet med 36,8 % av pasientene som ble tatt av behandling ved uke 28 ($p < 0,001$). Tap av PASI 90-respons ble registrert så tidlig som 4 uker etter seponering av behandling med guselkumab med median tid til tap av PASI 90-respons på ca. 15 uker. Blant pasienter som ble tatt av behandling og deretter begynte igjen med guselkumab, oppnådde 80 % igjen en PASI 90-respons ved undersøkelse 20 uker etter oppstart av ny behandling.

I VOYAGE 2 var det blant 112 pasienter randomisert til adalimumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 66 % og 76 % som oppnådde PASI 90-respons etter henholdsvis 20 og 44 ukers behandling med guselkumab. I tillegg var det blant 95 pasienter randomisert til guselkumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 36 % og 41 % som oppnådde PASI 90-respons med henholdsvis ytterligere 20 og 44 ukers fortsatt behandling med guselkumab. Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra adalimumab til guselkumab.

Regional sykdom

I VOYAGE 1 og 2 ble det sett signifikante forbedringer i psoriasis i hodebunn, på hender og føtter og på negler (målt med henholdsvis ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSİ [*Nail Psoriasis Severity Index*]) hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 ($p < 0,001$, tabell 4). Guselkumab viste bedre effekt enn adalimumab med hensyn til psoriasis i hodebunn og på hender og føtter ved uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, unntatt psoriasis på hender og føtter ved uke 24 [VOYAGE 2] og uke 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabell 4: Oppsummering av regional sykdomsrespons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

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

^a Omfatter kun pasienter med ss-IGA-, f-PGA-, hf-PGA-skår ≥ 2 ved *baseline* eller *baseline* NAPSİ-skår > 0 .

^b Omfatter kun pasienter som oppnådde ≥ 2 poengs forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo for det viktigste sekundære endepunktet.

^d Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

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

Helserelatert livskvalitet / pasientrapporterte resultater

I VOYAGE 1 og 2 ble det observert signifikant større forbedringer i helserelatert livskvalitet målt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og i pasientrapporterte psoriasissymptomer (kløe, smerter, svie, stikking og stram hud) og tegn (tørr hud, sprekker, avskalling, flassing eller flak, rødhet og blødning) målt med PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) hos pasienter som fikk guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 5). Tegn på forbedring i pasientrapporterte resultater vedvarte til uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1). Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte disse forbedringene i den åpne fasen frem til og med uke 252 (tabell 6).

Tabell 5: Oppsummering av pasientrapporterte resultater ved uke 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pasienter med <i>baseline</i> -skår	170	322	328	248	495	247
Endring fra <i>baseline</i> , gjennomsnitt (standardavvik)						
Uke 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD symptomskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	273	198	410	200
Symptomskår = 0, n (%)						
Uke 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD tegnskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	274	198	411	201
Tegnskår = 0, n (%)						
Uke 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

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

^b Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

^c p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og placebo for viktigste sekundære endepunkter.

Tabell 6: Oppsummering av pasientrapporterte resultater i den åpne fasen i VOYAGE 1

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

I VOYAGE 2 hadde pasienter som fikk guselkumab, signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helserelatert livskvalitet, angst og depresjon samt arbeidsbegrensning ved uke 16, målt med henholdsvis SF-36 (36-item Short Form) helserelatert spørreskjema, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire). Forbedringene i SF-36, HADS og WLQ vedvarte til og med uke 48 og i den åpne fasen til og med uke 252 hos pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling ved uke 28.

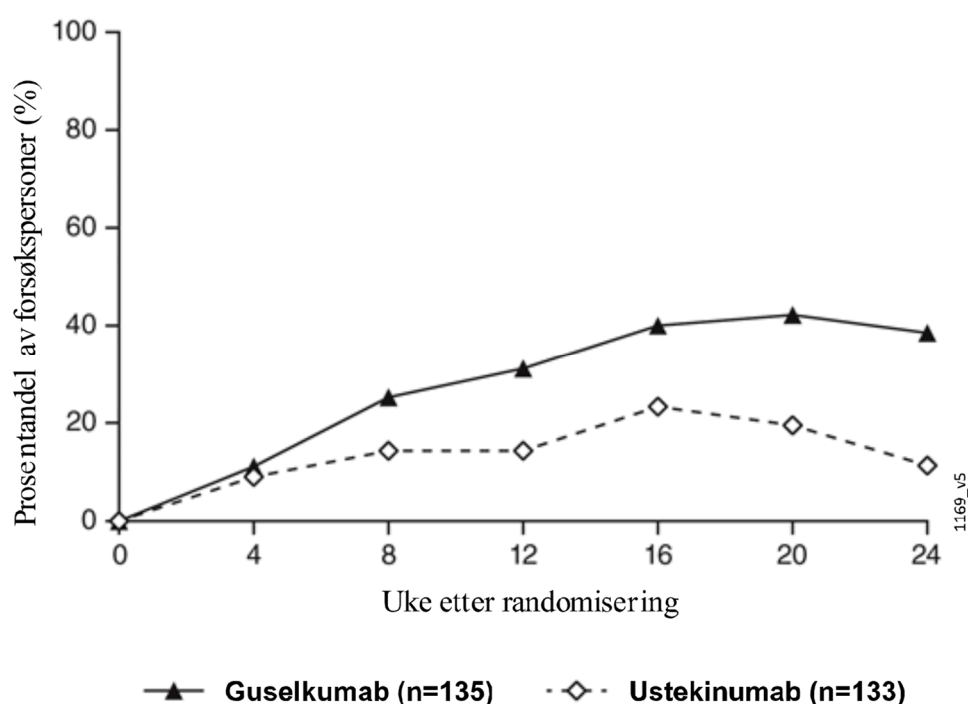
NAVIGATE

NAVIGATE-studien undersøkte guselkumabs effekt hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons (dvs. som ikke oppnådde responsen "symptomfri" eller "nesten symptomfri" definert som IGA ≥ 2) på ustekinumab ved uke 16. Alle pasienter (N=871) fikk åpen behandling med ustekinumab (45 mg ≤100 kg og 90 mg >100 kg) ved uke 0 og 4. Ved uke 16 ble 268 pasienter med IGA-skår ≥ 2 randomisert til enten å fortsette med ustekinumabbehandling (N=133) hver 12. uke eller starte med

guselkumabbehandling (N=135) ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. *Baseline* parametre for randomiserte pasienter var tilsvarende de observert i VOYAGE 1 og 2.

Etter randomisering var det primære endepunktet antall besøk etter randomisering mellom uke 12 og 24 hvor pasienter oppnådde IGA-skår 0/1 og hadde ≥ 2 poengs forbedring. Pasienter ble undersøkt med fire ukers mellomrom ved totalt fire besøk. Hos pasienter som responderte utilstrekkelig på ustekinumab ved randomiseringstidspunktet, ble det observert signifikant større forbedring av effekt hos pasienter som byttet til guselkumabbehandling sammenlignet med pasienter som fortsatte med ustekinumabbehandling. Mellom uke 12 og 24 etter randomisering oppnådde guselkumabpasienter IGA-skår 0/1 med ≥ 2 poengs forbedring dobbelt så ofte som ustekinumabpasienter (gjennomsnitt hhv. 1,5 og 0,7 besøk, $p < 0,001$). I tillegg var det 12 uker etter randomisering en høyere andel av guselkumabpasienter sammenlignet med ustekinumabpasienter som oppnådde IGA-skår 0/1 og ≥ 2 poengs forbedring (hhv. 31,1 % og 14,3 %, $p = 0,001$) og PASI 90-respons (hhv. 48 % og 23 %, $p < 0,001$). Forskjell i responsrate mellom guselkumab- og ustekinumabpasienter ble registrert så tidlig som 4 uker etter randomisering (hhv. 11,1 % og 9,0 %) og var maksimal 24 uker etter randomisering (se figur 3). Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Prosentandel av pasienter som oppnådde IGA-skår symptomfri (0) eller nesten symptomfri (1) og minst 2 poengs forbedring i IGA fra uke 0 til og med uke 24 ved besøk etter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble også undersøkt i en dobbeltblindet studie sammenlignet med sekukinumab. Pasienter ble randomisert til å få guselkumab (N=534, 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke) eller sekukinumab (N=514, 300 mg ved uke 0, 1, 2, 3 og 4 og deretter hver 4. uke). Siste dose var ved uke 44 i begge behandlingsgrupper.

Baseline sykdomskarakteristika var sammenfallende med en populasjon med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med en median BSA på 20 %, en median PASI-skår på 18 og IGA-skår alvorlig for 24 % av pasientene.

Guselkumab var superior versus sekukinumab på det primære studieendepunktet PASI 90-respons ved uke 48 (84,5 % mot 70,0 %, $p < 0,001$). Komparative PASI-responsrater er vist i tabell 7.

Tabell 7: PASI-responsrater i ECLIPSE

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

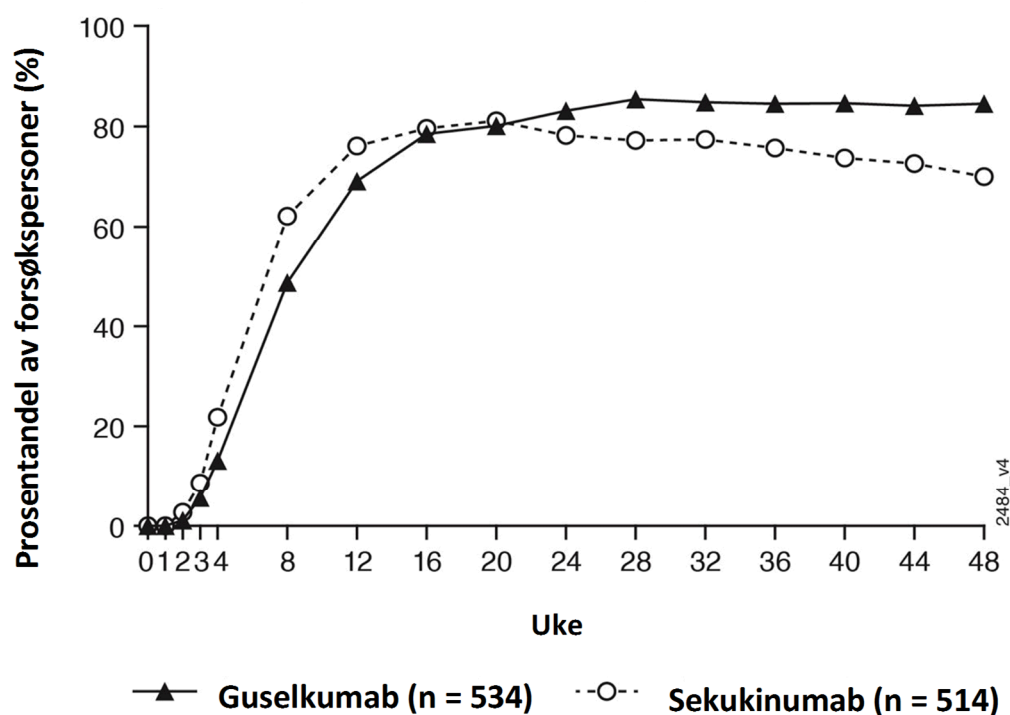
^a $p < 0,001$ for bedre effekt

^b $p < 0,001$ for ikke dårligere effekt, $p = 0,062$ for bedre effekt

^c formelle statistiske analyser ble ikke foretatt

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

Figur 4: Prosentandel av pasienter som oppnådde PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i ECLIPSE



Psoriasisartritt (PsA)

Guselkumab er vist å forbedre tegn og symptomer, fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet samt redusere hastigheten av progresjon av perifer leddskade hos voksne pasienter med aktiv PsA.

DISCOVER 1 og DISCOVER 2

To randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd og et C-reaktivt protein (CRP)-nivå $\geq 0,3$ mg/dl i DISCOVER 1, og ≥ 5 hovne og ≥ 5 ømme ledd og et C-reaktivt protein (CRP)-nivå $\geq 0,6$ mg/dl i DISCOVER 2), til tross for behandling med konvensjonelle syntetiske (cs)DMARD, apremilast eller ikke-steroidale antiinflammatoriske midler (NSAID). Pasienter i disse studiene hadde hatt diagnosen PsA (basert på CASPAR [*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*]) i en median varighet på 4 år.

Pasienter med ulike subtyper av PsA ble inkludert i begge studier, inkluder polyartikulær artritt med fravær av revmatoide knuter (40 %), spondylitt med perifer artritt (30 %), asymmetrisk perifer artritt (23 %), distal interfalangeal involvering (7 %) og mutilerende artritt (1 %). Over 65 % og 42 % av pasientene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved *baseline*, og over 75 % av pasientene hadde psoriasis på ≥ 3 % hudoverflaten (BSA). DISCOVER 1 og DISCOVER 2 evaluerte henholdsvis 381 og 739 pasienter som fikk behandling med guselkumab 100 mg gitt ved uke 0 og 4 etterfulgt av hver 8. uke eller guselkumab 100 mg hver 4. uke eller placebo. Ved uke 24 gikk pasientene på placebo i begge studier over til guselkumab 100 mg hver 4. uke. Omtrent 58 % av pasientene i begge studier fortsatte med stabile doser av MTX (≤ 25 mg/uke).

I begge studier hadde over 90 % av pasientene tidligere brukt csDMARD. I DISCOVER 1 hadde 31 % av pasientene tidligere fått anti-TNF α -behandling. I DISCOVER 2 var alle pasientene naive overfor biologisk behandling.

Tegn og symptomer

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 24. Det primære endepunktet i begge studier var prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR (*American College of Rheumatology*) 20-respons ved uke 24. De viktigste effektresultatene er vist i tabell 8.

Tabell 8: Klinisk respons i DISCOVER 1 og DISCOVER 2

	Placebo (N=126)	<u>DISCOVER 1</u>		Placebo (N=246)	<u>DISCOVER 2</u>	
		guselkumab 100 mg hver 8. uke (N=127)	guselkumab 100 mg hver 4. uke (N=128)		guselkumab 100 mg hver 8. uke (N=248)	guselkumab 100 mg hver 4. uke (N=245)
ACR 20-respons						
Uke 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	26,7 15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)	-	21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
Uke 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	29,8 (18,6, 41,1)	37,1 (26,1, 48,2)	-	31,2 (22,9, 39,5)	30,8 (22,4, 39,1)
ACR 50-respons						
Uke 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)	-	19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
Uke 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	21,4 (12,1, 30,7)	27,2 (17,6, 36,8)	-	17,2 (10,0, 24,4)	18,8 (11,5, 26,1)
ACR 70-respons						
Uke 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	6,4 (-0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)	-	14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
DAS 28 (CRP) LS gjennomsnittsendring¹ fra <i>baseline</i>						
Uke 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b

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

^a p < 0,001 (primært endepunkt)

^b p < 0,001 (viktig sekundært endepunkt)

^c p = 0,006 (viktig sekundært endepunkt)

^d ikke statistisk signifikant p=0,086 (viktig sekundært endepunkt)

^e nominell p < 0,001

^f nominell p = 0,012

^g ikke formelt undersøkt i den hierarkiske testprosedyren, nominell p < 0,001 (viktig sekundært endepunkt)

^h definert som en IGA-respons på 0 (symptomfri) eller 1 (nesten symptomfri) og ≥ 2 -grads reduksjon fra *baseline* i IGA-psoriasisskår

ⁱ LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring

Klinisk respons vedvarte til og med uke 52 målt som ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 responsrater i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (se tabell 9).

Tabell 9: Klinisk respons i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 ved uke 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respons	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respons	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respons	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %

DAS 28 (CRP) endring fra baseline				
N ^c	112	123	234	227
Gjennomsnitt (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% respons	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pasienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved baseline				
IGA-respons				
N ^b	75	88	170	173
% respons	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respons	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Det var ingen placebogruppe utover uke 24.

^b Evaluerbare pasienter med en observert responsstatus.

^c Pasienter med en observert endring fra baseline.

Klinisk respons vedvarte til og med uke 100 målt som ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 responsrater i DISCOVER 2 (se tabell 10).

Tabell 10: Klinisk respons i DISCOVER 2 ved uke 100^a

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

^a Det var ingen placebogruppe utover uke 24.

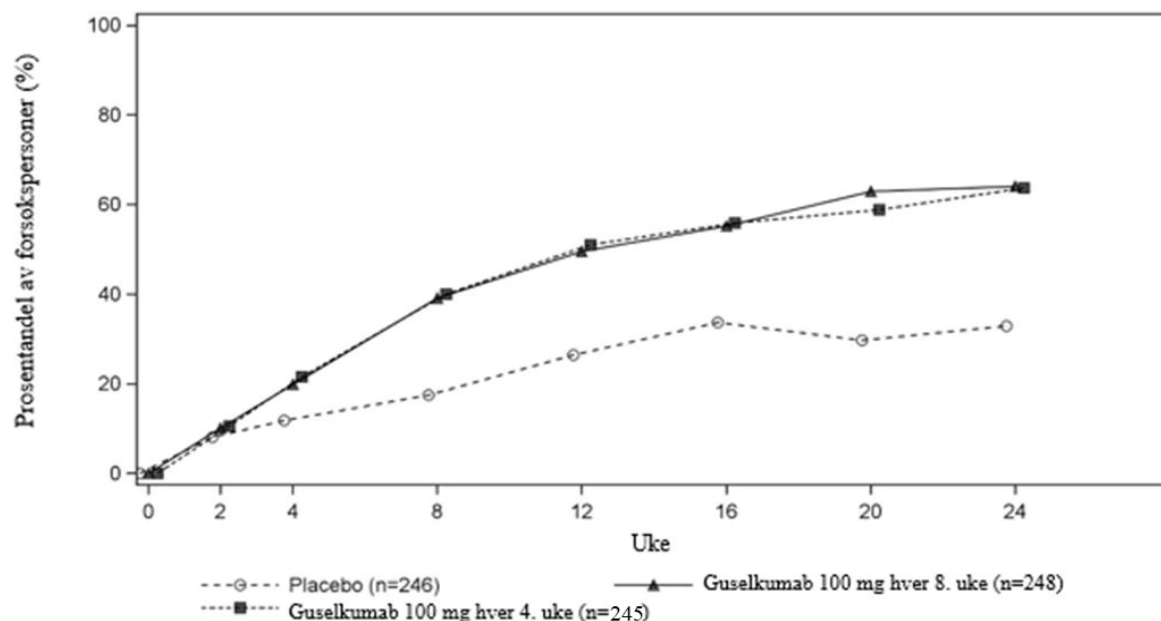
^b Evaluerbare pasienter med en observert responsstatus.

^c Pasienter med en observert endring fra baseline.

Respons over tid

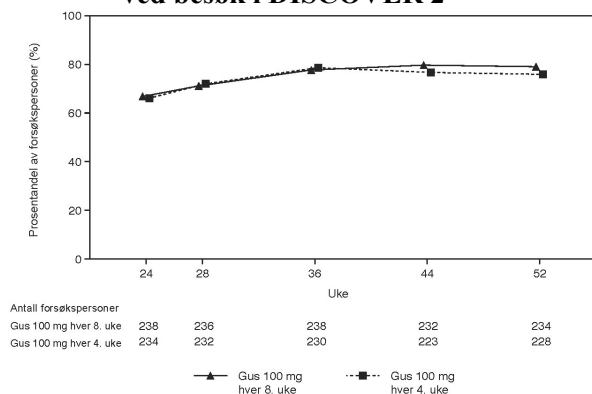
I DISCOVER 2 ble det observert en større ACR 20-respons i begge guselkumabgrupper sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 4, og behandlingsforskjellen fortsatte å øke over tid til og med uke 24 (figur 5).

Figur 5: ACR 20-respons til og med uke 24 ved besøk i DISCOVER 2

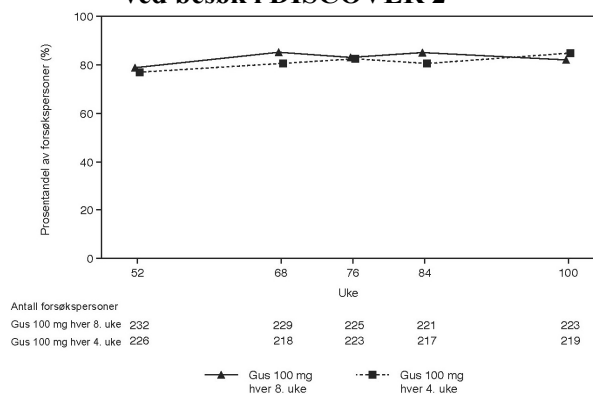


Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i DISCOVER 2 i uke 24, vedvarte ACR 20-responsen fra uke 24 til uke 52 (se figur 6). Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i uke 52, vedvarte ACR 20-responsen fra uke 52 til uke 100 (se figur 7).

Figur 6: ACR 20-respons fra uke 24 til uke 52 ved besøk i DISCOVER 2



Figur 7: ACR 20-respons fra uke 52 til uke 100 ved besøk i DISCOVER 2



Respons observert i guselkumabgruppene var tilsvarende uavhengig av samtidig csDMARD-bruk, inkludert MTX (DISCOVER 1 og 2). I tillegg viste undersøkelse av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, tidligere csDMARD-bruk (DISCOVER 1 og 2) og tidligere anti-TNF α -bruk (DISCOVER 1) ingen forskjeller i respons på guselkumab i disse undergruppene.

I DISCOVER 1 og 2 ble det vist forbedringer i alle ACR-skårkomponenter, inkludert pasientens vurdering av smerte. Ved uke 24 i begge studier var andelen av pasienter som oppnådde modifisert PsA-responskriterium (PsARC)-respons høyere i guselkumabgruppene sammenlignet med placebo. PsARC-respons vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Daktylitt og entesitt ble undersøkt basert på sammenslåtte data fra DISCOVER 1 og 2. Blant pasienter med daktylitt ved *baseline*, var andelen ved uke 24 av pasienter med opphør av daktylitt høyere i gruppene med guselkumab hver 8. uke (59,4 %, nominell $p < 0,001$) og hver 4. uke (63,5 %, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo (42,2 %). Blant pasienter med entesitt ved *baseline*, var andelen ved uke 24 av pasienter med opphør av entesitt høyere i gruppene med guselkumab hver 8. uke (49,6 %, nominell $p < 0,001$) og hver 4. uke (44,9 %, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo (29,4 %). Ved uke 52 vedvarte andelen pasienter med opphør av daktylitt (81,2 % og 80,4 % i gruppene med

dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) og opphør av entesitt (62,7 % og 60,9 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke). I DISCOVER 2, blant pasienter med daktylitt og entesitt ved *baseline*, vedvarte andelen pasienter med opphør av daktylitt (91,1 % og 82,9 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) og opphør av entesitt (77,5 % og 67,7 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) ved uke 100.

I DISCOVER 1 og 2 viste pasienter behandlet med guselkumab som hadde spondylitt med perifer artritt som sin primære sykdomsform, større forbedring fra *baseline* til uke 24 i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*)-indeks sammenlignet med placebo. Forbedring i BASDAI vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Radiografisk respons

I DISCOVER 2 ble hemming av strukturell skadeprogresjon målt radiografisk og uttrykt som gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S (van der Heijde-Sharp)-skår. Ved uke 24 viste gruppen med guselkumab hver 4. uke statistisk signifikant mindre radiografisk progresjon, og gruppen med guselkumab hver 8. uke viste numerisk mindre progresjon enn placebo (tabell 11). Den observerte fordelten med doseringsregimet med guselkumab hver 4. uke med hensyn til hemming av radiografisk progresjon (dvs. mindre gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår i gruppen med dosering hver 4. uke i forhold til placebo) var mest uttalt hos pasienter med både høy verdi for C-reaktivt protein og høyt antall ledd med erosjoner ved *baseline*.

Tabell 11: Endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår ved uke 24 i DISCOVER 2

	N	LS gjennomsnittsendring ^c (95 % KI ^d) fra <i>baseline</i> i modifisert vdH-S-skår ved uke 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg hver 8. uke	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a ikke statistisk signifikant $p = 0,068$ (viktig sekundært endepunkt).

^b $p = 0,006$ (viktig sekundært endepunkt).

^c LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring.

^d KI = konfidensintervall.

Ved uke 52 og uke 100 var gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S tilsvarende i gruppene med guselkumab hver 8. uke og hver 4. uke (tabell 12).

Tabell 12: Endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår ved uke 52 og uke 100 i DISCOVER 2

	N ^a	Gjennomsnittsendring (SD ^b) fra <i>baseline</i> i total modifisert vdH-S-skår
Uke 52		
guselkumab 100 mg hver 8. uke	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	229	1,07 (3,843)
Uke 100		
guselkumab 100 mg hver 8. uke	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	211	1,68 (7,018)

^a Evaluerbare pasienter med observert endring for den spesifiserte tidsperioden

^b SD = standardavvik

Merk: ingen placebogruppe etter uke 24

Fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet

I DISCOVER 1 og 2 viste pasienter behandlet med guselkumab signifikant forbedring ($p < 0,001$) i fysisk funksjon sammenlignet med placebo målt med HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) ved uke 24. Forbedringer i HAQ-DI vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

En signifikant større forbedring fra *baseline* i sammenlagt skår for fysisk komponent (PCS) i SF-36 ble observert hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 24 i DISCOVER 1 ($p < 0,001$ for begge dosegrupper) og DISCOVER 2 ($p = 0,006$ for gruppen med dosering hver 4. uke). Ved uke 24 ble det observert en større økning fra *baseline* i FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)-skår hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo i begge studier. I DISCOVER 2 ble det observert større forbedringer i helserelatert livskvalitet målt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer i SF-36 PCS-, FACIT-F- og DLQI-skår vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (QUASAR intravenøs induksjonsstudie, QUASAR vedlikeholdsstudie og ASTRO subkutan induksjonsstudie) hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), en januskinase (JAK)-hemmer, og/eller sfinosin-1-fosfatreseptormodulatorer (S1PRM) som kun gjelder for ASTRO. I tillegg ble effekt og sikkerhet av guselkumab evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, induksjonsdosefinnende fase IIb-studie (QUASAR induksjonsdosefinnende studie) som inkluderte en tilsvarende pasientpopulasjon med ulcerøs kolitt som fase III-induksjonsstudien.

Sykdomsaktivitet ble vurdert ved modifisert Mayo-skår (mMS), en 3-komponents Mayo-skår (0-9) bestående av summen av følgende delskårer (0 til 3 for hver delskår): avføringsfrekvens (SFS), rektalblødning (RBS) og funn ved sentral vurdering av endoskopi (ES). Moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt ble definert som en mMS på mellom 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (definert som uttalt erytem, fravær av vaskulært mønster, skjørhet og/eller erosjoner) eller en ES på 3 (definert som spontan blødning og ulcerasjon).

Induksjonsstudie: QUASAR IS

I induksjonsstudien QUASAR IS ble pasienter randomisert i forholdet 3:2 til å få enten guselkumab 200 mg eller placebo ved intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Totalt 701 pasienter ble evaluert. Ved *baseline* var median mMS 7, 35,5 % av pasientene hadde *baseline* mMS på 5 til 6 og 64,5 % hadde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % av pasientene hadde en *baseline* ES på 3. Median alder var 39 år (18 til 79 år), 43,1 % var kvinner og 72,5 % hadde hvit hudfarge, 21,4 % var asiater og 1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved *baseline* fikk 72,5 % av pasientene aminosalisylater, 20,8 % av pasientene fikk immunmodulerende midler (MTX, 6-MP eller AZA) og 43,1 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger eller JAK-hemmere var ikke tillatt.

Totalt 49,1 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling og/eller JAK-hemmer. Av disse pasientene hadde 87,5 %, 54,1 % og 18 % tidligere hatt behandlingssvikt med henholdsvis en TNF-hemmer, vedolizumab eller en JAK-hemmer, og 47,4 % hadde hatt behandlingssvikt med 2 eller flere av disse behandlingene. Totalt 48,4 % av pasientene var naive overfor biologisk behandling og JAK-hemmer, og 2,6 % hadde tidligere mottatt men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon som definert av mMS ved uke 12. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 13).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 12 i gruppen behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabell 13: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ^a %	Behandlingsforskjell (95 % KI)
Klinisk remisjon^b			
Total populasjon	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remisjon^f			
Total populasjon	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk tilheling^g			
Total populasjon	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Total populasjon	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilhelingⁱ			
Total populasjon	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatiguerespons^j			
Total populasjon	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remisjon^k			
Total populasjon	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

- ^a Guselkumab 200 mg som en intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.
- ^b En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
- ^c $p < 0,001$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode (justert for stratifiseringsfaktorer: status for biologisk og/eller JAK-hemmer behandlingsvikt og samtidig bruk av kortikosteroider ved *baseline*).
- ^d Ytterligere 7 pasienter i placebogrupper og 11 pasienter i guselkumab gruppen var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.
- ^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.
- ^f En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.
- ^g En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
- ^h Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.
- ⁱ En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.
- ^j Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra *baseline* som anses som klinisk relevant.
- ^k Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR induksjonsdosefinnende studie inkluderte også 48 pasienter med en *baseline* mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos pasienter med en *baseline* mMS på 4 var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 12, sammenfallende med den totale populasjonen med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt.

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab og reduksjonen fortsatte til og med uke 12.

Vedlikeholdsstudie: QUASAR MS

QUASAR MS evaluerte 568 pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. I QUASAR MS ble disse pasientene randomisert til å få et subkutan vedlikeholdsregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uke, guselkumab 200 mg hver 4. uke eller placebo i 44 uker.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon definert ved mMS ved uke 44. Sekundære endepunkter ved uke 44 omfattet, men var ikke begrenset til, symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, kortikosteroidfri klinisk remisjon, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 14).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab sammenlignet med placebo.

Tabell 14: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^c					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)

Symptomatisk remisjon^h					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^c	31 % (21 %, 40 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remisjonⁱ					
Total populasjon ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^c	29 % (20 %, 38 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk tilheling^j					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^c	31 % (22 %, 40 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilheling^k					
Total populasjon ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^c	30 % (21 %, 38 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Total populasjon ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^c	31 % (21 %, 40 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Opprettholdt klinisk remisjon ved uke 44 hos pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter induksjon					
Total populasjon ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^r	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)

Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Total populasjon ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatiguerespons^o					
Total populasjon ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remisjon^p					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

-
- ^a Guselkumab 100 mg som en subkutan injeksjon hver 8. uke etter induksjonsregimet.
 - ^b Guselkumab 200 mg som en subkutan injeksjon hver 4. uke etter induksjonsregimet.
 - ^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
 - ^d Pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
 - ^e $p < 0,001$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
 - ^f Ytterligere 7 pasienter i placebogruppen, 6 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 6 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.
 - ^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.
 - ^h En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.
 - ⁱ Ikke behov for behandling med kortikosteroider i minst 8 uker før uke 44 og oppfyller også kriteriene for klinisk remisjon ved uke 44.
 - ^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
 - ^k En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.
 - ^l Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.
 - ^m $p < 0,01$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
 - ⁿ En delskår for endoskopi på 0.
 - ^o Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra induksjonsbaseline som anses som klinisk relevant.
 - ^p Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .
 - ^q Pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
 - ^r Ytterligere 3 pasienter i placebogruppen, 3 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 3 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

I QUASAR IS og QUASAR MS ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt og tidligere behandling med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

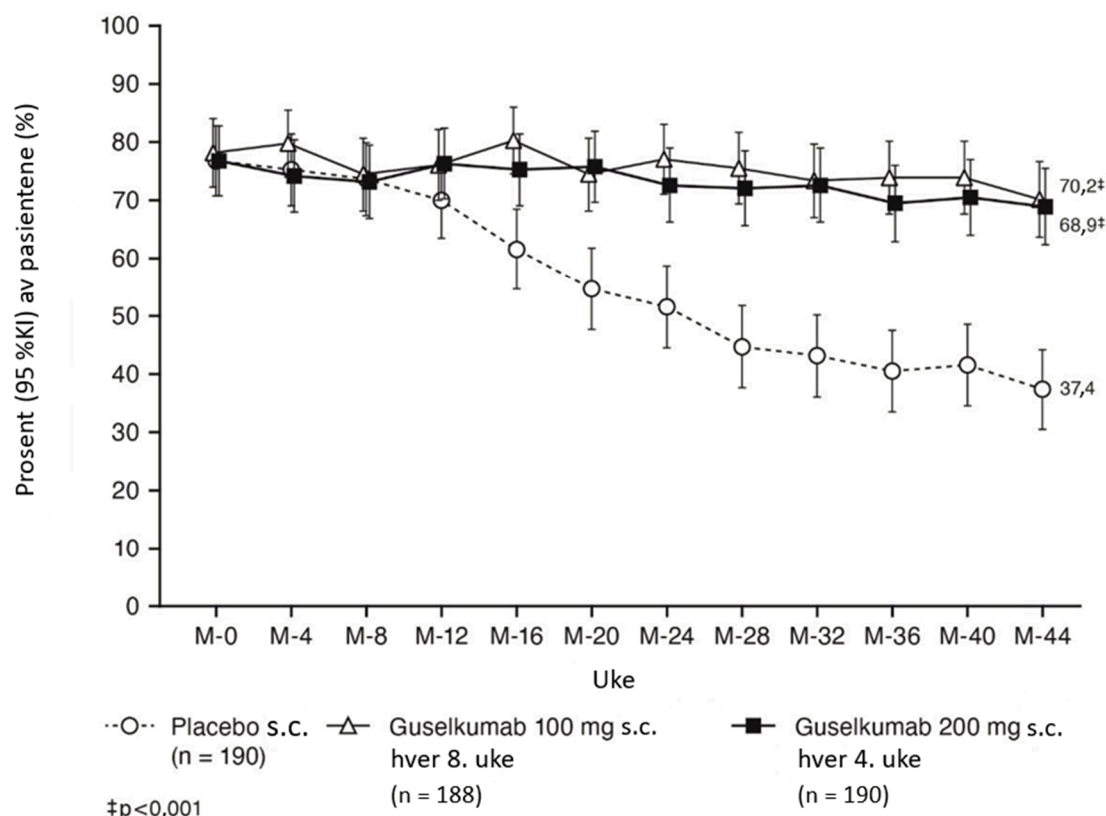
I QUASAR MS fikk pasienter med høy inflammatorisk belastning etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutant hver 8. uke. Klinisk relevante numeriske forskjeller på > 15 % ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter som hadde et CRP nivå på > 3 mg/l etter fullført induksjonsdosering for følgende endepunkter ved uke 44: klinisk remisjon (48 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), opprettholdt klinisk remisjon (88 % 200 mg hver 4. uke vs. 50 % 100 mg hver 8. uke), kortikosteroidfri klinisk remisjon (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), endoskopisk tilheling (52 % 200 mg hver 4. uke vs. 35 % 100 mg hver 8. uke) og histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 29 % 100 mg hver 8. uke).

QUASAR MS inkluderte 31 pasienter med en induksjonsbaseline mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. Hos disse pasientene var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 44, sammenfallende med den totale populasjonen.

Symptomatisk remisjon over tid

I QUASAR MS vedvarte symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0, til og med uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab, mens en reduksjon ble observert i placebogruppen (figur 8):

Figur 8: Andel av pasientene i symptomatisk remisjon til og med uke 44 i QUASAR MS



Uke 24-respondere på forlenget behandling med guselkumab

Pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, fikk guselkumab 200 mg subkutant ved uke 12, 16 og 20. I QUASAR IS var det 66/120 (55 %) pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, som oppnådde klinisk respons ved uke 24. Uke 24-respondere på guselkumab ble inkludert i QUASAR MS og fikk guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke. Ved uke 44 i QUASAR MS hadde 83/123 (67 %) av disse pasientene opprettholdt klinisk respons og 37/123 (30 %) oppnådde klinisk remisjon.

Gjenopprettet effekt etter tap av respons på guselkumab

Nitten pasienter som fikk guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke opplevde et første tap av respons (10 %) mellom uke 8 og 32 i QUASAR MS, fikk blindet dosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uke, og 11 av disse pasientene (58 %) oppnådde symptomatisk respons og 5 pasienter (26 %) oppnådde symptomatisk remisjon etter 12 uker.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ble definert som en Geboes histologisk skår ≤ 2 B.0 (fravær av nøytrofiler i slimhinner [både lamina propria og epitel], ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem). I QUASAR IS ble histologisk remisjon ved uke 12 oppnådd hos 40 % av pasientene behandlet med guselkumab og 19 % av pasientene i placebogruppen. I QUASAR MS ble histologisk remisjon ved uke 44 oppnådd hos 59 % og 61 % av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 27 % av pasientene i placebogruppen.

Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinner ble definert som en ES på 0. I QUASAR IS ble endoskopisk normalisering ved uke 12 oppnådd hos 15 % av pasientene behandlet med guselkumab og 5 % av pasientene i placebogruppen.

Sammensatt histologisk-endoskopisk slimhinneresultat

Kombinert symptomatisk remisjon, endoskopisk normalisering, histologisk remisjon og fekal kalprotektin ≤ 250 mg/kg ved uke 44 ble oppnådd av en større andel av pasientene behandlet med

guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helserelatert livskvalitet

Ved uke 12 i QUASAR IS hadde pasienter som fikk guselkumab større og klinisk relevante forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebo i inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår og alle IBDQ domeneskårer (mage- og tarmsymptomer, inkludert abdominalsmerter og hyppig avføringsbehov, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon). Disse forbedringene vedvarte hos pasienter behandlet med guselkumab i QUASAR MS til og med uke 44.

Sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt

Frem til og med uke 12 i QUASAR IS, var det en lavere andel pasienter med sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt i gruppen med guselkumab sammenlignet med placebo (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO ble pasientene randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo.

Totalt 418 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 40 år (18 til 80 år), 38,8 % var kvinner og 64,6 % hadde hvit hudfarge, 28,9 % var asiater og 3,1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (opptil 20 mg/dag prednison eller tilsvarende). Ved baseline fikk 77,3 % av pasientene aminosalisylater, 20,1 % av pasientene fikk immunmodulerende midler og 32,8 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger, JAK-hemmere eller S1PRM-er var ikke tillatt. Totalt 40,2 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, JAK-hemmer og/eller S1PRM, 58,1 % var naive overfor biologisk behandling, JAK-hemmer og S1PRM, og 1,7 % hadde tidligere mottatt, men ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

I ASTRO var det primære endepunktet klinisk remisjon ved uke 12 som definert av mMS. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons og histologisk endoskopisk slimhinnetilheling (se tabell 15). Sekundære endepunkter ved uke 24 omfattet klinisk remisjon og endoskopisk tilheling (se tabell 16).

Tabell 15: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg subkutan induksjon ^a %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^b
Klinisk remisjon^c			
Total populasjon	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatisk remisjon^d			
Total populasjon	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)

Endoskopisk tilheling^h			
Total populasjon	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinisk responsⁱ			
Total populasjon	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilheling^j			
Total populasjon	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b Den justerte behandlingsforskjellen og KI var basert på vanlig risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektorer og Sato-variansestimater. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, en delskår for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen og 3 pasienter i gruppen med guselkumab var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

ⁱ Reduksjon fra *baseline* i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet og Geboes-skår på $\leq 3,1$ (indikerer nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av kryptene, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev)

Tabell 16: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 24 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^d					
Total populasjon	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk, JAK- hemmer og S1PRM ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)
Endoskopisk tilheling ^h					
Total populasjon	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^e	33 % (23 %, 42 %) ^e

Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg s.c. injeksjon hver 8. uke.

^b Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg s.c. injeksjon hver 4. uke.

^c Den justerte behandlingsforskjellen og KI var basert på felles risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektor og Sato-variansestimator. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen, 1 pasient i gruppen med guselkumab 100 mg og 2 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

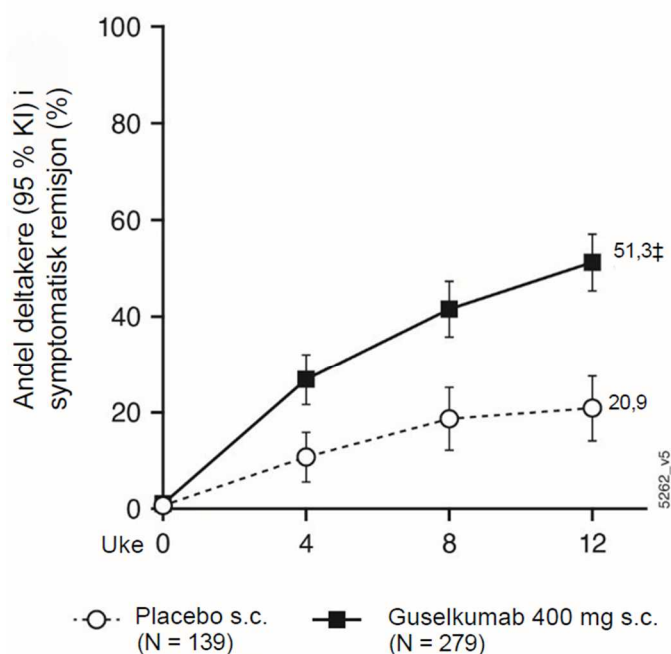
^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

Symptomatisk remisjon over tid

I ASTRO, med symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra baseline, og en delskår for rektalblødning på 0 observert til og med uke 12, oppnådde en større andel pasienter i behandlingsgruppene med guselkumab symptomatisk remisjon sammenlignet med placebogruppen (figur 9):

Figur 9: Andel av pasienter i symptomatisk remisjon til og med uke 12 i ASTRO



† $p < 0,001$

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ved uke 12 ble oppnådd hos 44 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon, sammenlignet med 20 % av pasientene på placebo.

Endoskopisk normalisering ved uke 24 ble oppnådd hos 21 % og 26 % av pasientene behandlet med henholdsvis guselkumab 400 mg subkutan induksjon, etterfulgt av guselkumab 100 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 16, og deretter hver 8. uke, eller guselkumab 200 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 12, og deretter hver 4. uke, sammenlignet med 4 % av pasientene på placebo.

Abdominal smerter og hyppig avføringsbehov

En større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon sammenlignet med placebo hadde ingen abdominalsmerter (56 % vs. 31 %) og ingen hyppig avføringsbehov (49 % vs. 24 %) ved uke 12.

Helserelatert livskvalitet

Sykdomsspesifikk helserelatert livskvalitet ble målt med IBDQ. En større andel av pasientene i den kombinerte gruppen som fikk 400 mg guselkumab subkutan (61 %) oppnådde IBDQ-remisjon ved uke 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre kliniske fase III-studier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten orale kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab): to identisk designede 48 ukers multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppestudier med placebo- og aktiv kontroll (ustekinumab) (GALAXI 2 og GALAXI 3) og én 24 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier hadde et design med behandling gjennom hele studien: pasienter randomisert til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) fortsatte med denne behandlingstildelingen så lenge studien varte.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studiene GALAXI 2 og GALAXI 3 ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en SES-CD (*Simple Endoscopic Score for CD*) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom). Tilleggsriterier for GALAXI 2/3 inkluderte en gjennomsnittlig daglig avføringsfrekvens (SF) > 3 eller gjennomsnittlig daglig abdominalsmerter (AP)-skår > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studiene ble pasienter randomisert i forholdet 2:2:2:1 til å få guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller ustekinumab ca. 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller placebo. Placebo ikke-respondere fikk ustekinumab med oppstart i uke 12.

Totalt 1 021 pasienter ble evaluert i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Median alder var 34 år (18 til 83 år), 57,6 % var menn og 74,3 % hadde hvit hudfarge, 21,3 % var asiater og 1,5 % var av afrikansk opprinnelse.

I GALAXI 2 hadde 52,8 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,9 % var naive overfor biologisk behandling og 5,3 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 37,4 % av pasientene orale kortikosteroider og 29,9 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

I GALAXI 3 hadde 51,9 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,3 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,5 % var naive overfor biologisk behandling og 6,6 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 36,1 % av pasientene orale kortikosteroider og 30,2 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er presentert i tabell 17 (uke 12) og 18 (uke 48). Resultatene for de viktigste sekundære endepunktene i uke 48 sammenlignet med ustekinumab er presentert i tabell 19 og 20.

Tabell 17: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %
Ko-primære effektendepunkter				
Klinisk remisjon^b ved uke 12				
Total populasjon	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 12				
Total populasjon	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Viktigste sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remisjon^f ved uke 12				
Total populasjon	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatiguerespons^g ved uke 12				
Total populasjon	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 12				
Total populasjon	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 – To behandlingsgrupper med guselkumab ble kombinert i denne kolonnen da pasientene fikk det samme intravenøse induksjonsdoserregimet før uke 12.
- ^b Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150.
- ^c Ytterligere 9 pasienter i placebogruppen og 38 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg intravenøst var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling.
- ^d Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab) ved Crohns sykdom.
- ^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.
- ^g Fatiguerespons er definert som forbedring på ≥ 7 poeng i *PROMIS-Fatigue Short form 7a*.
- ^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabell 18: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^c ved uke 48^f						
Total populasjon	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d ved uke 48^f						
Total populasjon	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.
- ^d Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltakere som oppfylte kriterier for utilstrekkelig respons ved uke 12 ble ansett som ikke-respondere ved uke 48, uavhengig av behandlingsgruppe.

Tabell 19: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48						
Total populasjon	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 48^l						
Total populasjon	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)

Endoskopisk remisjon^f ved uke 48						
Total populasjon	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remisjon^g ved uke 48						
Total populasjon	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^h ved uke 48^l						
Total populasjon	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remisjonⁱ ved uke 48						
Total populasjon	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remisjon^j ved uke 48						
Total populasjon	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^f Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

^g Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remisjon er definert som CDAI < 150 ved $\geq 80\%$ av alle besøk mellom uke 12 og uke 48 (minst 8 av 10 besøk), som må inkludere uke 48.

^j PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

^k $p < 0,05$

^l Responser ved uke 48 ble evaluert uavhengig av klinisk respons ved uke 12

Tabell 20: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48			
Total populasjon	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g ved uke 48			
Total populasjon	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)

Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 48			
Total populasjon	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remisjonⁱ ved uke 48			
Total populasjon	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Ytterligere 14 pasienter i gruppen med ustekinumab, 21 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^f Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

^g Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

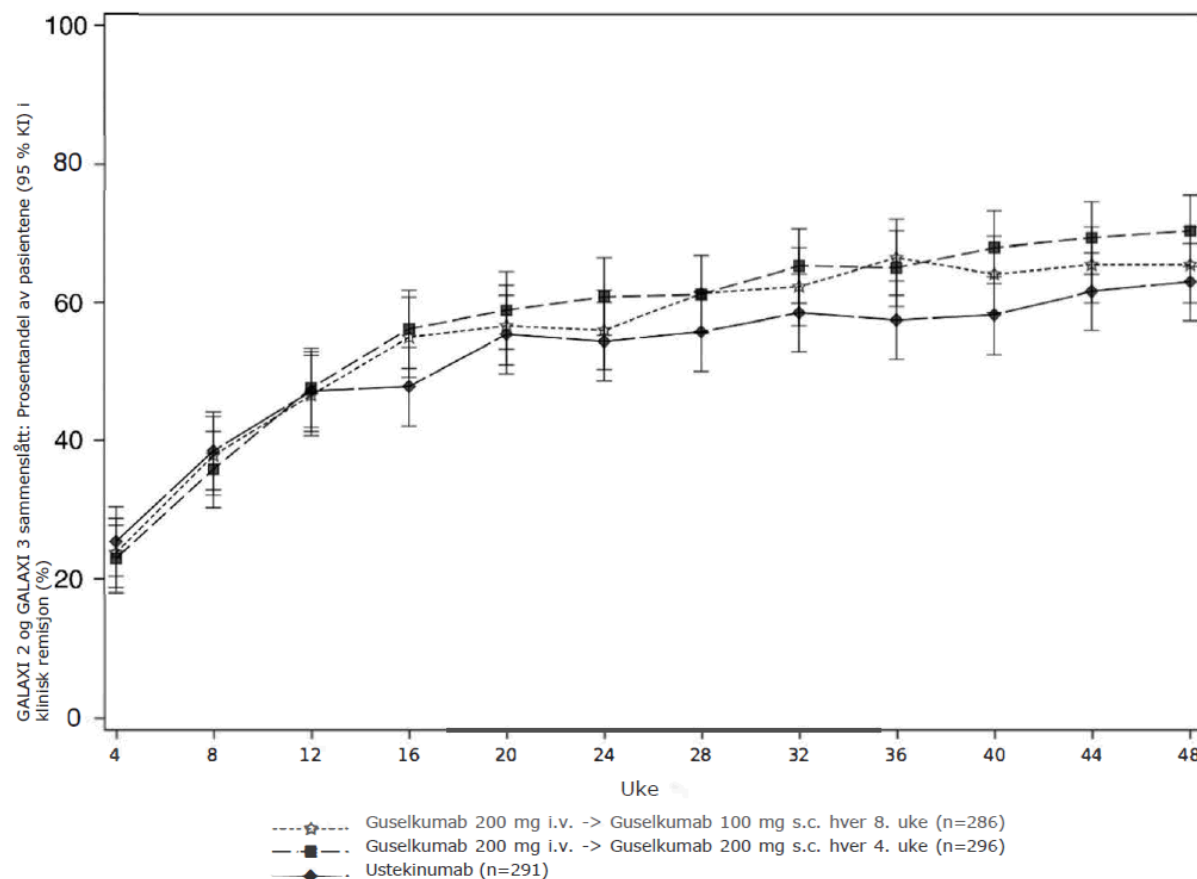
I GALAXI 2 og GALAXI 3 ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt.

I subpopulasjonsanalysen av de sammenslåtte GALAXI fase III-studiene, fikk pasienter med høy inflammasjonsbyrde etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av vedlikeholdsdoseregime med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uke. En klinisk relevant forskjell ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter med et CRP-nivå på > 5 mg/l etter fullført induksjon, for endepunktene klinisk remisjon ved uke 48 (100 mg subkutan hver 8. uke: 54,1% vs. 200 mg subkutan hver 4. uke: 71,0 %), endoskopisk respons ved uke 48 (100 mg subkutan hver 8. uke: 36,5 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uke: 50,5 %) og PRO-2-remisjon ved uke 48 (100 mg subkutan hver 8. uke: 51,8 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uke: 61,7 %).

Klinisk remisjon over tid

CDAI-skår ble registrert ved hvert pasientbesøk. Andelen av pasienter i klinisk remisjon til og med uke 48 er presentert i figur 10.

Figur 10: Andel av pasientene i klinisk remisjon til og med uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått



Helserelatert livskvalitet

Større forbedringer fra *baseline* ble sett ved uke 12 i behandlingsgruppene med guselkumab sammenlignet med placebo for inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår. Forbedringene vedvarte til og med uke 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-studien GRAVITI ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en CDAI-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en CD (SES-CD) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom) og en gjennomsnittlig daglig SF ≥ 4 eller en gjennomsnittlig daglig AP-skår ≥ 2 .

I GRAVITI ble pasienter randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo. Alle pasientene i placebogruppen som oppfylte kriterier for redningsbehandling fikk induksjonsdoseringsen med guselkumab 400 mg subkutan ved uke 16, 20 og 24 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke.

Totalt 347 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 36 år (18 til 83 år), 58,5 % var menn og 66 % hadde hvit hudfarge, 21,9 % var asiater og 2,6 % var av afrikansk opprinnelse.

I GRAVITI hadde 46,4 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, 46,4 % var naive overfor biologisk behandling og 7,2 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 29,7 % av pasientene orale kortikosteroider og 28,5 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo ved uke 12 er presentert i tabell 21.

Tabell 21: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ^a
Ko-primære effektendepunkter		
Klinisk remisjon^b ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Viktigste sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g ved uke 12		
Total populasjon	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remisjon^h ved uke 12		
Total populasjon	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan ved uke 0, uke 4 og uke 8

^b Klinisk remisjon: CDAI-skår < 150

^c p < 0,001

^d Ytterligere 8 pasienter i placebogruppen og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 400 mg subkutan var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

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

^g Klinisk respons: ≥ 100 poengs reduksjon fra *baseline* i CDAI-skår eller CDAI-skår < 150.

^h PRO-2-remisjon: gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

Klinisk remisjon ved uke 24 ble oppnådd av en signifikant større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs. 21,4 %, begge p-verdier < 0,001). Klinisk remisjon ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 60 % og 66,1 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 44,3 % og 51,3 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helserelatert livskvalitet

I GRAVITI ble klinisk relevante forbedringer observert i IBD-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår ved uke 12 og uke 24 sammenlignet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med guselkumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Pediatrisk plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av guselkumab ble undersøkt i én multisenter, randomisert studie med placebo- og aktiv biologisk komparatorkontroll (PROTOSTAR) hos 120 pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling og som var utilstrekkelig kontrollert med lysbehandling og/eller topiske behandlinger. PROTOSTAR ble utført i to deler. Del 1 besto av en 16 ukers randomisert periode med placebo- og aktiv komparatorkontroll etterfulgt av en periode uten kontrollgruppe med seponering og ny behandling eller oppstart av behandling med guselkumab til og med uke 52. Del 2 besto av en gruppe med åpen behandling med guselkumab til og med uke 52.

Pasienter som ble inkludert hadde en IGA-skår på ≥ 3 på en 5-poengsskala for overordnet alvorlighetsgrad av sykdom, en PASI ≥ 12 , og en minimal påvirket BSA på ≥ 10 %, og minst ett av følgende: 1) svært tykke lesjoner, 2) klinisk signifikant påvirkning på ansikt, genitalier eller hånd/fot, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % eller 5) IGA = 4. Personer med guttat, erytrodermisk eller pustuløs psoriasis ble ekskludert.

I del 1 ble 92 pasienter fra 6 til 17 år randomisert til å få subkutan injeksjon med enten guselkumab (n=41) eller placebo (n=25) ved uke 0, 4 og 12, eller en aktiv biologisk komparator (n=26) ukentlig. I del 2 ble ytterligere 28 pasienter i alderen 12 til 17 år inkludert til å få subkutan injeksjon med guselkumab ved uke 0, 4 og deretter hver 8. uke. I guselkumabgruppen fikk pasienter med kroppsvekt under 70 kg administrert 1,3 mg/kg med 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn, og pasienter med kroppsvekt på 70 kg eller mer fikk 100 mg administrert med den ferdigfylte sprøyten.

De ko-primære endepunktene var andelen av pasienter som oppnådde en PASI 75-respons og andelen av pasienter som oppnådde en IGA-skår på 0 ("symptomfri") eller 1 ("nesten symptomfri") ved uke 16. Sekundære endepunkter omfattet, men var ikke begrenset til, andelen av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons, en IGA-skår på 0 ("symptomfri") eller en PASI 100-respons ved uke 16.

Hos de 92 pasientene i den kontrollerte delen av studien var *baseline* demografiske karakteristika sammenlignbare på tvers av behandlingsgrupper. Totalt var over 55 % menn, 85 % hvite, gjennomsnittlig kroppsvekt ca. 57,3 kg og gjennomsnittlig alder 12,9 år med 33 % av pasientene under 12 år.

Baseline sykdomskarakteristika var sammenlignbare på tvers av behandlingsgrupper med median BSA på 20 %, en median PASI-skår på ca. 17 og IGA-skår alvorlig for 20 % (placebo) og 24 % (guselkumab) av pasientene, og anamnese med psoriasisartritt hos 3,3 % av pasientene.

Hudsykdom generelt

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i utfallsmålene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 16. De viktigste effektresultatene er vist i tabell 22 nedenfor.

Tabell 22: Oppsummering av endepunkter ved uke 16 i PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	Guselkumab (N=41)	P-verdi
IGA-skår symptomfri (0) eller nesten symptomfri (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
IGA-skår symptomfri (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
PASI 75-respondere, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001

PASI 90-respondere, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
PASI 100-respondere, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Endring fra <i>baseline</i> i CDLQI, LS gjennomsnitt (95 % KI) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index*

^a LS gjennomsnitt = minste kvadraters gjennomsnitt

Etter den 16 uker lange placebokontrollerte perioden i del 1 av PROTOSTAR ble pasientene behandlet med guselkumab som oppnådde PASI 90 ved uke 16 seponert fra behandlingen. Tap av PASI 90-respons ble sett så tidlig som 12 uker etter seponering av guselkumabbehandling med median tid til tap av PASI 90-respons på ca. 24 uker. Hos pasientene behandlet med guselkumab som ikke oppnådde en PASI 90-respons ved uke 16 var 72,2 % av pasientene som fikk fortsette behandling med guselkumab i ytterligere 32 uker PASI 75-respondere ved uke 52, og 6,1 % oppnådde PASI 90-respons ved uke 52.

Hos pasienter som ble randomisert til placebo ved uke 0, som ikke oppnådde en PASI 90-respons ved uke 16 og som gikk over til guselkumab oppnådde 95,0 % og 65,0 % henholdsvis PASI 75- og PASI 90-respons ved uke 52.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon hos friske forsøkspersoner nådde guselkumab en gjennomsnittlig ($\pm$ SD) maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml omtrent 5,5 dager etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av guselkumab etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon ble anslått å være ca. 49 % hos friske forsøkspersoner.

Hos pasienter med plakkpsoriasis, etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, ble *steady-state* serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20. Ved *steady-state* var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) laveste serumkonsentrasjon av guselkumab i to fase III-studier hos pasienter med plakkpsoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml. Farmakokinetikken til guselkumab hos pasienter med psoriasisartritt var tilsvarende som hos pasienter med psoriasis. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* også ca. 1,2 mikrog/ml. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg hver 4. uke var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* ca. 3,8 mikrog/ml.

Farmakokinetikken til guselkumab var lignende hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Etter det anbefalte intravenøse induksjonsdoseregimet med guselkumab 200 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 på 68,27 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 70,5 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom.

Etter det anbefalte subkutane induksjonsdoseregimet med guselkumab 400 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 anslått å være 28,8 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 27,7 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom. Total systemisk eksponering (AUC) etter det anbefalte induksjonsdoseregimet var tilsvarende etter subkutan og intravenøs induksjon.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,4 mikrog/ml og 10,7 mikrog/ml.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med Crohns sykdom, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,2 mikrog/ml og 10,1 mikrog/ml.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i terminalfasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var ca. 7 til 10 liter på tvers av studier.

Biotransformasjon

Den eksakte metabolismeveien til guselkumab har ikke blitt fastslått. Som humant IgG mAb, forventes guselkumab å nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk clearance (CL) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var 0,288 til 0,479 liter/døgn på tvers av studier. Gjennomsnittlig halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dager hos friske forsøkspersoner, ca. 15 til 18 dager hos pasienter med plakkpsoriasis på tvers av studier og ca. 17 dager hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig bruk av NSAID, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD som MTX, ikke påvirker clearance av guselkumab.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av guselkumab (C_{max} og AUC) økte omtrent doseproporsjonalt etter en subkutan enkeltinjeksjon ved doser fra 10 mg til 300 mg hos friske forsøkspersoner eller pasienter med plakkpsoriasis. Serumkonsentrasjonen av guselkumab var omtrent doseproporsjonal etter intravenøs administrering hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Pediatrisk populasjon

Ved *Steady-state* ble laveste serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20 hos pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, behandlet med guselkumab subkutan injeksjon ved bruk av 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn eller 100 mg ferdigfylt sprøyte (se pkt. 4.2), og var innenfor området av det som ble observert hos voksne.

Det anbefalte doseringsregimet resulterer i lignende forventet serumeksponering av guselkumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis sammenlignet med voksne i alle kroppsvektområder.

Eldre pasienter

Ingen spesifikke studier er utført med eldre pasienter. Av de 1 384 plakkpsoriasispatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var 70 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 4 pasienter som var 75 år eller eldre. Av de 746 psoriasisartrittpatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier, var totalt 38 pasienter 65 år eller eldre, og ingen pasienter var 75 år eller eldre. Av de 859 pasientene med ulcerøs kolitt eksponert for guselkumab i kliniske fase II/III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 52 pasienter 65 år eller eldre, og 9 pasienter var 75 år eller eldre. Av de 1 009 pasientene med Crohns sykdom eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 39 pasienter 65 år eller eldre, og 5 pasienter var 75 år eller eldre.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom indikerte ingen åpenbare endringer i CL/F-estimat hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, noe som indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å fastslå effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til guselkumab. Nyreeliminering av intakt guselkumab, et IgG mAb, forventes å være liten og av liten betydning. Tilsvarende forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke clearance av guselkumab da IgG mAbs hovedsakelig elimineres ved intracellulær katabolisme. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hadde kreatininclearance eller leverfunksjon ingen relevant effekt på clearance av guselkumab.

Kroppsvekt

Clearance og distribusjonsvolumet av guselkumab øker med økende kroppsvekt, men observerte kliniske studiedata indikerer at dosejustering for kroppsvekt ikke er nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksitet eller pre- og postnatal utvikling.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ble guselkumab godt tolerert ved intravenøs og subkutan administrering. En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper ga eksponerings (AUC)-verdier som var minst 23 ganger maksimal klinisk eksponering etter en dose på 200 mg gitt intravenøst. Det ble heller ikke registrert ugunstig immuntoksitet eller kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske effekter ved gjennomføring av toksisitetstester ved gjentatt dosering eller i en målrettet studie av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper.

Ingen preneoplastiske forandringer ble observert ved histopatologiske undersøkelser av dyr behandlet i inntil 24 uker, eller etter en 12 ukers utvaskingsperiode hvor virkestoffet kunne påvises i serum.

Ingen mutagenitets- eller karsinogenitetsstudier er utført med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i melk fra cynomolgusaper målt på dag 28 postnatalt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte med propp av brombutylgummi, fast nål og nålebeskyttelse, i en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.

Tremfya er tilgjengelig i pakninger inneholdende én ferdigfylt sprøyte og i multipakninger inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

La den ferdigfylte sprøyten ligge i ytterkartongen etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før Tremfya injiseres. Den ferdigfylte sprøyten skal ikke ristes.

Før bruk anbefales en visuell inspeksjon av den ferdigfylte sprøyten. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler. Tremfya skal ikke brukes dersom oppløsningen er blakket eller misfarget eller inneholder store partikler.

Hver pakning leveres med en "Bruksanvisning" som i detalj beskriver klargjøring og bruk av den ferdigfylte sprøyten.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1234/001 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1234/004 2 ferdigfylte sprøyter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2017
Dato for siste fornyelse: 15. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.

Guselkumab er et fullstendig humant immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte penn som tilsvarer 0,5 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler, med tilsiktet pH på 5,8 og osmolaritet på ca. 367,5 mOsm/liter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Plakkpsoriasis hos voksne

Tremfya er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Psoriasisartritt

Tremfya alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX), er indisert til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (se pkt. 5.1).

Ulcerøs kolitt

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

Crohns sykdom

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander hvor det er indisert.

Dosering

Plakkpsoriasis

Den anbefalte dosen er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 16 ukers behandling.

Psoriasisartritt

Den anbefalte dosen er 100 mg som subkutan injeksjon ved uke 0 og 4, etterfulgt av en vedlikeholdsdose hver 8. uke. Hos pasienter med høy risiko for leddskade basert på klinisk vurdering, kan en dose på 100 mg hver 4. uke vurderes (se pkt. 5.1).

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.

Ulcerøs kolitt

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- eller
- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes en vedlikeholdsdose på 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). For 200 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Crohns sykdom

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- eller
- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg

hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes et vedlikeholdsdoseregime med 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). For 200 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig. Deretter skal doseringen gjenopptas til vanlig planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Det er begrenset informasjon om pasienter ≥ 65 år og svært begrenset informasjon om pasienter ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tremfya er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Disse tilstandene forventes vanligvis ikke å ha noen signifikant effekt på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer, og ingen dosejustering anses som nødvendig. For ytterligere informasjon om eliminering av guselkumab, se pkt. 5.2.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Tremfya hos pasienter under 18 år med ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller psoriasisartritt og hos pasienter under 6 år med psoriasis har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn er ikke anbefalt til bruk hos barn under 18 år på grunn av utilstrekkelig data på sikkerhet og effekt. Tilgjengelig data for andre legemiddelformer er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk. Injeksjonssteder omfatter abdomen, lår og baksiden av overarm. Tremfya skal ikke injiseres i områder hvor huden har blåmerker, er øm, rød, hard, tykk eller skjellende. Hvis mulig, skal hudområder med synlig psoriasis unngås som injeksjonssteder.

Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienter injisere Tremfya dersom en lege finner dette aktuelt. Legen skal imidlertid sørge for nødvendig medisinsk oppfølging av pasientene. Pasientene skal instrueres om å injisere hele mengden av oppløsning i henhold til 'Bruksanvisningen' som ligger i esken.

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante, aktive infeksjoner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Guselkumab kan øke risikoen for infeksjon. Behandling skal ikke innledes hos pasienter med klinisk relevant, aktiv infeksjon før infeksjonen opphører eller er tilstrekkelig behandlet.

Pasienter som behandles med guselkumab, skal instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer på kronisk eller akutt infeksjon av klinisk relevans. Dersom en pasient får en klinisk relevant eller alvorlig infeksjon eller ikke responderer på standardbehandling, skal pasienten overvåkes nøye, og behandling skal seponeres til infeksjonen opphører.

Tuberkuloseutredning før behandling

Før oppstart av behandling skal pasienter utredes for tuberkuloseinfeksjon. Pasienter som får guselkumab, skal overvåkes for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling. Behandling mot tuberkulose skal overveies før oppstart av behandling hos pasienter med en anamnese med latent eller aktiv tuberkulose, hvor en adekvat behandlingskur ikke kan bekreftes.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Noen alvorlige overfølsomhetsreaksjoner oppsto flere dager etter behandling med guselkumab, inkludert tilfeller med urtikaria og dyspné. Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal administrering av guselkumab avbrytes umiddelbart og relevant behandling startes.

Økning av levertransaminase

I kliniske studier av psoriasisartritt ble det observert økt forekomst av leverenzymøkninger hos pasienter behandlet med guselkumab hver 4. uke, sammenlignet med pasienter behandlet med guselkumab hver 8. uke eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved forskrivning av guselkumab hver 4. uke ved psoriasisartritt anbefales vurdering av leverenzym ved *baseline* og deretter i henhold til standard pasientbehandling. Ved økninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT] og mistanke om legemiddelindusert leverskade, skal behandling avbrytes midlertidig til diagnosen er utelukket.

Immuniseringer

Før oppstart av behandling bør fullføring av alle relevante immuniseringer overveies i henhold til gjeldende immuniseringsretningslinjer. Levende vaksiner skal ikke brukes hos pasienter som behandles med guselkumab. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende respons på levende eller inaktive vaksiner.

Behandling bør unngås i minst 12 uker etter siste dose før vaksinerings med levende virus eller levende bakterier, og kan gjenopptas tidligst 2 uker etter vaksinerings. Forskrivende leger bør sjekke preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning vedrørende samtidig bruk av immunsuppressiva etter vaksinerings.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med CYP450-substrater

I en fase I-studie med pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, var endringer i systemisk eksponering ($C_{\max}$ og AUC_{inf}) av midazolam, S-warfarin, omeprazol, deksametozon og koffein etter en enkeltdose guselkumab ikke klinisk signifikante, noe som indikerer at interaksjoner mellom guselkumab og substrater for ulike CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) er lite sannsynlige. Det er ikke behov for dosejustering ved samtidig administrering av guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller lysbehandling

Sikkerhet og effekt av guselkumab i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske legemidler og lysbehandling har ikke blitt undersøkt i psoriasisstudier. I studier på psoriasisartritt så ikke samtidig bruk av metotreksat (MTX) ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

I studier på ulcerøs kolitt og Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunmodulerende legemidler (f.eks. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling og i minst 12 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av guselkumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tremfya under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om guselkumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk de første dagene etter fødsel, og faller til lave konsentrasjoner kort tid etterpå. Dermed kan en risiko for spedbarn som ammes ikke utelukkes i denne perioden. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om amming skal opphøre eller om behandling med Tremfya skal avstås fra. Se pkt. 5.3 for informasjon om utskillelse av guselkumab i melk hos dyr (cynomolgusaper).

Fertilitet

Effekten av guselkumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tremfya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var luftveisinfeksjoner (ca. 8 % av pasientene i studier av ulcerøs kolitt, 11 % av pasientene i studier med Crohns sykdom og 15 % av pasientene i de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt).

Den overordnede sikkerhetsprofilen hos pasienter behandlet med Tremfya er tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en liste over bivirkninger ved psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i kliniske studier samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklasser og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner
	Mindre vanlige	Herpes simplex-infeksjoner
	Mindre vanlige	Tineainfeksjoner
	Mindre vanlige	Gastroenteritt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Økt transaminaser
	Mindre vanlige	Nøytrofiltall redusert

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt transaminaser

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningene for økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzym, økt transaminaser, unormale leverfunksjonsprøver, hypertransaminasemi) i gruppene behandlet med guselkumab (henholdsvis 8,6 % og 8,3 % ved 100 mg subkutan dosering hver 4. uke og hver 8. uke) enn i placebogruppen (4,6 %). Det første året ble bivirkningene for økte transaminaser (som ovenfor) rapportert hos 12,9 % og 11,7 % av pasientene i gruppene med dosering henholdsvis hver 4. uke og hver 8. uke.

Basert på laboratorieevaluering var de fleste transaminaseøkningene (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre normalgrense (ULN). Transaminaseøkninger fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN hadde lav frekvens,

og forekom oftere i gruppen med guselkumab hver 4. uke sammenlignet med gruppen med guselkumab hver 8. uke (tabell 2). Et tilsvarende frekvensmønster etter alvorlighetsgrad og behandlingsgruppe ble observert frem til slutten av den 2-årige kliniske fase III-studien av psoriasisartritt.

Tabell 2: Frekvens av pasienter med transaminaseøkninger etter *baseline* i to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt

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

^a placebokontrollert periode.

^b pasienter randomisert til placebo ved *baseline* som gikk over til guselkumab er ikke inkludert.

^c antall pasienter med minst én vurdering etter *baseline* for den spesifikke laboratorieprøven innenfor tidsperioden.

I de kliniske psoriasisstudiene var frekvensen av transaminaseøkninger (ALAT og ASAT) det første året med guselkumab dosert hver 8. uke tilsvarende det som ble observert med guselkumab dosert hver 8. uke i de kliniske studiene av psoriasisartritt. I løpet av 5 år økte ikke insidensen av transaminaseøkning årlig ved guselkumabbehandling. De fleste transaminaseøkningene var ≤ 3 x ULN.

Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte induksjonsperioden (uke 0-12) rapportert om hyppigere bivirkninger av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser og økt leverfunksjonsprøver) i gruppene behandlet med guselkumab (1,7 % av pasientene) enn i placebogruppen (0,6 % av pasientene). I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert om bivirkningene av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser, unormal leverfunksjon og økt leverfunksjonsprøver) hos 3,4 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,1 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 2,4 % i placebogruppen.

Basert på laboratorieevaluering i sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom, var frekvensen av ALAT- eller ASAT-økninger lavere enn den observert i de kliniske fase III-studiene av psoriasisartritt. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden (uke 12) rapportert økninger i ALAT (< 1 % av pasientene) og ASAT (< 1 % av pasientene) ≥ 3 x ULN hos pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert ALAT- og/eller ASAT-økninger ≥ 3 x ULN hos 2,7 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 2,6 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 1,9 % i

placebogruppen. Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

Redusert nøytrofiltall

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningen redusert nøytrofiltall i gruppene behandlet med guselkumab (0,9 %) enn i placebogruppen (0 %). Det første året ble bivirkningen redusert nøytrofiltall rapportert hos 0,9 % av pasientene som ble behandlet med guselkumab. I de fleste tilfeller var reduksjonen i nøytrofiltall i blod mild, forbigående, ikke forbundet med infeksjon og medførte ikke seponering av behandlingen.

Gastroenteritt

I den placebokontrollerte perioden i to kliniske fase III-studier av psoriasis oppsto gastroenteritt hyppigere i gruppen behandlet med guselkumab (1,1 %) enn i placebogruppen (0,7 %). Frem til og med uke 264 rapporterte 5,8 % av pasientene behandlet med guselkumab gastroenteritt. Bivirkningen gastroenteritt var ikke alvorlig og medførte ikke seponering av guselkumab frem til og med uke 264. Gastroenterittforekomst observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden var tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Frem til og med uke 48 i to kliniske fase III-studier av psoriasis var 0,7 % av injeksjonene med guselkumab og 0,3 % av placeboinjeksjonene forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Frem til og med uke 264 var 0,4 % av injeksjonene med guselkumab forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var generelt av mild til moderat alvorlighetsgrad; ingen var alvorlige bivirkninger og én medførte seponering av guselkumab.

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt var antall pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 24, lavt og litt høyere i guselkumabgruppene enn i placebogruppen; 5 (1,3 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 8. uke, 4 (1,1 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 4. uke og 1 (0,3 %) pasient i placebogruppen. Én pasient seponerte guselkumab på grunn av en reaksjon på injeksjonsstedet i den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasisartritt. Det første året var andelen pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet 1,6 % og 2,4 % i gruppene med guselkumab henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke. Generelt var forekomsten av injeksjoner forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

I den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt, var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet fra guselkumab frem til og med uke 44, 7,9 % (2,5 % av injeksjonene) i gruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke (guselkumab 200 mg ble administrert som to 100 mg injeksjoner i den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt) og ingen reaksjoner på injeksjonsstedet i gruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde og ingen var alvorlige.

I de kliniske fase II- og fase III-studiene av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 4,1 % (0,8 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 1,4 % (0,6 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. Generelt var reaksjoner på injeksjonsstedet milde, ingen var alvorlige.

I en klinisk fase III-studie av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 7 % (1,3 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,3 % (0,7 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 400 mg subkutan

induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, ingen var alvorlige.

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til guselkumab ble evaluert ved hjelp av et sensitivt og legemiddeltolerant immunoassay.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med psoriasis og psoriasisartritt utviklet 5 % (n=145) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 52 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 8 % (n=12) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,4 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte fase III-analyser hos pasienter med psoriasis, utviklet ca. 15 % av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 264 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 5 % antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,76 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 12 % (n=58) av pasientene behandlet med guselkumab i inntil 56 uker antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 16 % (n=9) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 2 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 24 hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med subkutan injeksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 5 % (n=30) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 7 % (n=2) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,3 % av pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med subkutan induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant disse pasientene hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Pediatrisk populasjon

Plakkpsoriasis

Sikkerheten ved bruk av guselkumab ble undersøkt i en fase III-studie med placebo- og aktiv kontroll hos pediatriske pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Denne kliniske studien undersøkte sikkerhet i inntil 52 uker hos 120 pasienter fra 6 til 17 år. Sikkerhetsprofilen til guselkumab subkutan injeksjon ved bruk av 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn eller 100 mg ferdigfylt sprøyte hos pediatriske pasienter fra 6 til 17 år samsvarte med sikkerhetsprofilen rapportert i studiene på plakkpsoriasis hos voksne (se pkt. 4.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser av guselkumab på inntil 1 200 mg samt subkutane doser på inntil 400 mg ved ett enkelt doseringsbesøk har blitt administrert i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal administreres omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff (mAb) som bindes selektivt til interleukin 23 (IL-23)-proteinet med høy spesifisitet og affinitet via det antigenbindende setet. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Guselkumab hemmer IL-23-avhengig celledisagregasjon og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor.

IL-23-nivået er forhøyet i huden hos pasienter med plakkpsoriasis. Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom er IL-23-nivået forhøyet i kolonvevet. I *in vitro*-modeller er guselkumab vist å hemme bioaktiviteten til IL-23 ved å blokkere dets interaksjon med IL-23-reseptoren på celleoverflaten, og dermed blokkere IL-23-mediert signalformidling, aktivering og cytokinkaskader. Guselkumab utøver kliniske effekter ved plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved blokkering av IL-23-cytokinkaskaden.

Myeloidceller som uttrykker Fc-gammareseptor 1 (CD64) er vist å være en hovedkilde til IL-23 i inflammet vev ved psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Guselkumab er vist å blokkere IL-23 og binder til CD64 *in vitro*. Disse resultatene indikerer at guselkumab kan nøytralisere IL-23 på den cellulære kilden til inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I en fase I-studie medførte behandling med guselkumab redusert ekspresjon av IL-23/Th17-kaskadegener og psoriasisrelaterte genekspresjonsprofiler, vist ved analyse av mRNA fra hudbiopsier fra lesjoner hos pasienter med plakkpsoriasis ved uke 12 sammenlignet med *baseline*. I den samme fase I-studien medførte behandling med guselkumab forbedring av histologiske mål for psoriasis ved uke 12, inkludert reduksjon av epidermal tykkelse og T-celletetthet. I tillegg ble det observert redusert serumnivå av IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier av plakkpsoriasis. Disse resultatene samsvarer med den kliniske effekten observert ved behandling med guselkumab ved plakkpsoriasis.

Hos pasienter med psoriasisartritt i fase III-studier var serumnivået av akutfaseproteinene C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6, og Th17-effektorcytokinene IL-17A, IL-17F og IL-22, forhøyet ved *baseline*. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene innen 4 uker etter behandlingsstart. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene ytterligere frem til uke 24 sammenlignet med *baseline* og også sammenlignet med placebo.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom medførte behandling med guselkumab til reduserte nivåer av inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, til og med induksjonsuke 12, som vedvarte gjennom ett års vedlikeholdsbehandling. Serumproteinnivåer av IL-17A, IL-22 og IFN γ ble redusert så tidlig som ved uke 4, og fortsatte å synke til og med induksjonsuke 12. Guselkumab reduserte også RNA-nivået av IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier fra kolonslimhinnen ved uke 12.

Klinisk effekt og sikkerhet

Plakkpsoriasis

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble undersøkt i tre randomiserte, dobbeltblindede, fase III-studier med aktiv kontroll hos voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling.

VOYAGE 1 og VOYAGE 2

To studier (VOYAGE 1 og VOYAGE 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo og adalimumab hos 1 829 voksne pasienter. Pasienter randomisert til guselkumab (N=825) fikk 100 mg ved uke 0 og 4, og deretter hver 8. uke til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 20 (VOYAGE 2). Pasienter randomisert til adalimumab (N=582) fikk 80 mg ved uke 0 og 40 mg ved uke 1, etterfulgt av 40 mg annenhver uke til og med uke 48 (VOYAGE 1) og uke 23 (VOYAGE 2). I begge studier fikk pasienter randomisert til placebo (N=422) guselkumab 100 mg ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 1 begynte alle pasienter, inkludert de som ble randomisert til adalimumab ved uke 0, med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 52. I VOYAGE 2 ble pasienter som ble randomisert til guselkumab ved uke 0 og som var PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 90-respondere ved uke 28, randomisert på nytt til enten å fortsette behandling med guselkumab hver 8. uke (vedlikeholdsbehandling) eller få placebo (seponeringsbehandling). Pasienter som fikk seponeringsbehandling, begynte igjen med guselkumab (dosert ved tidspunkt for ny behandling, etter 4 uker og deretter hver 8. uke) når de hadde minst 50 % tap av PASI-forbedring oppnådd ved uke 28. Pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0, som var PASI 90 ikke-respondere, fikk guselkumab ved uke 28, 32 og deretter hver 8. uke. I VOYAGE 2 begynte alle pasienter med åpen behandling med guselkumab hver 8. uke ved uke 76.

Baseline sykdomskarakteristika var like i studiepopulasjonene i VOYAGE 1 og 2, med henholdsvis median kroppsoverflate (BSA) på 22 % og 24 %, median *baseline* PASI-skår på 19 for begge studier, median *baseline* DLQI (*Dermatology Quality of Life Index*)-skår på 14 og 14,5, *baseline* IGA (Investigator Global Assessment)-skår alvorlig for 25 % og 23 % av pasientene og anamnese med psoriasisartritt hos 19 % og 18 % av pasientene.

Av alle pasienter inkludert i VOYAGE 1 og 2 var henholdsvis 32 % og 29 % naive overfor både konvensjonell systemisk og biologisk behandling, 54 % og 57 % hadde tidligere fått lysbehandling og 62 % og 64 % hadde tidligere fått konvensjonell systemisk behandling. I begge studier hadde 21 % tidligere fått biologisk behandling, inkludert 11 % som hadde fått minst ett anti-tumornekrosefaktor alfa (TNF α)-preparat og ca. 10 % som hadde fått et anti-IL-12/IL-23-preparat.

Effekten til guselkumab ble evaluert med hensyn til hudsykdom generelt, regional sykdom (hodebunn, hender og føtter og negler) og livskvalitet samt pasientrapporterte resultater. De ko-primære endepunktene i VOYAGE 1 og 2 var andelen av pasienter som oppnådde IGA-skår tilsvarende symptomfri eller nesten symptomfri (IGA 0/1) og PASI 90-respons ved uke 16 mot placebo (se tabell 3).

Hudsykdom generelt

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo og adalimumab ved uke 16 og sammenlignet med adalimumab ved uke 24 og 48. De viktigste effektresultatene for de primære og viktigste sekundære studieendepunktene er vist i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Oppsummering av klinisk respons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	Antall pasienter (%)					
	Placebo (N=174)	VOYAGE 1 guselkumab (N=329)	adalimumab (N=334)	Placebo (N=248)	VOYAGE 2 guselkumab (N=496)	adalimumab (N=248)
Uke 16						
PASI 75	10 (5,7)	300 (91,2) ^a	244 (73,1) ^b	20 (8,1)	428 (86,3) ^a	170 (68,5) ^b

PASI 90	5 (2,9)	241 (73,3) ^c	166 (49,7) ^b	6 (2,4)	347 (70,0) ^c	116 (46,8) ^b
PASI 100	1 (0,6)	123 (37,4) ^a	57 (17,1) ^d	2 (0,8)	169 (34,1) ^a	51 (20,6) ^d
IGA 0/1	12 (6,9)	280 (85,1) ^c	220 (65,9) ^b	21 (8,5)	417 (84,1) ^c	168 (67,7) ^b
IGA 0	2 (1,1)	157 (47,7) ^a	88 (26,3) ^d	2 (0,8)	215 (43,3) ^a	71 (28,6) ^d
Uke 24						
PASI 75	-	300 (91,2)	241 (72,2) ^e	-	442 (89,1)	176 (71,0) ^e
PASI 90	-	264 (80,2)	177 (53,0) ^b	-	373 (75,2)	136 (54,8) ^b
PASI 100	-	146 (44,4)	83 (24,9) ^e	-	219 (44,2)	66 (26,6) ^e
IGA 0/1	-	277 (84,2)	206 (61,7) ^b	-	414 (83,5)	161 (64,9) ^b
IGA 0	-	173 (52,6)	98 (29,3) ^b	-	257 (51,8)	78 (31,5) ^b
Uke 48						
PASI 75	-	289 (87,8)	209 (62,6) ^e	-	-	-
PASI 90	-	251 (76,3)	160 (47,9) ^b	-	-	-
PASI 100	-	156 (47,4)	78 (23,4) ^e	-	-	-
IGA 0/1	-	265 (80,5)	185 (55,4) ^b	-	-	-
IGA 0	-	166 (50,5)	86 (25,7) ^b	-	-	-

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

^b p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab for viktigste sekundære endepunkter.

^c p < 0,001 for sammenligninger mellom guselkumab og placebo for det ko-primære endepunktet.

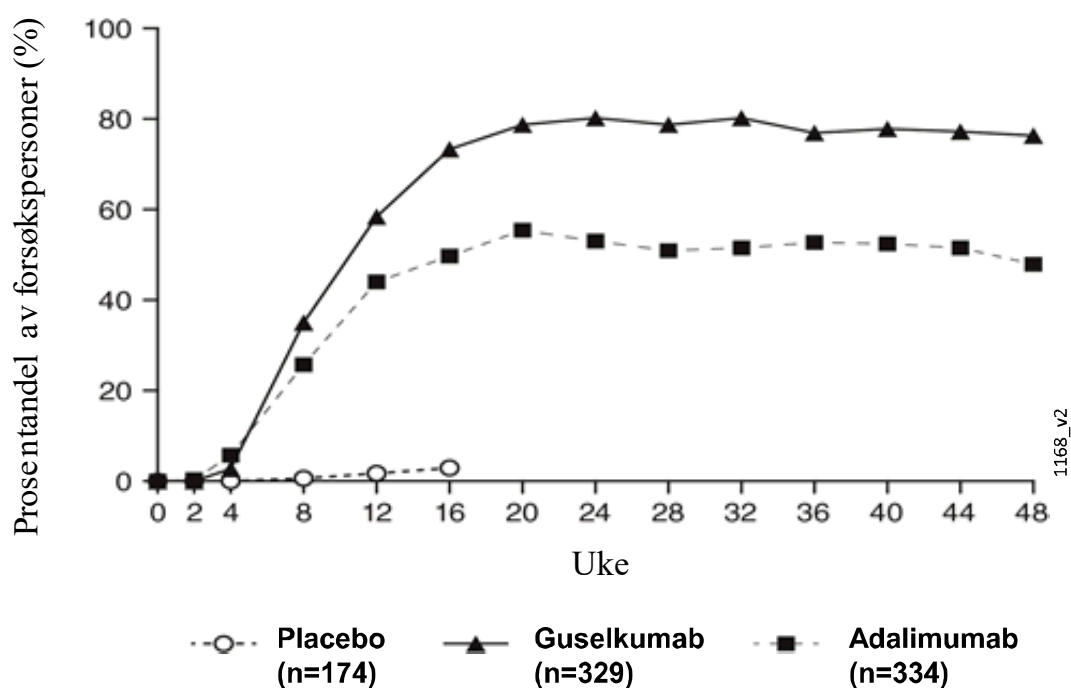
^d sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

^e p < 0,001 for sammenligning mellom guselkumab og adalimumab.

Respons over tid

Guselkumab viste raskt innsettende effekt med signifikant høyere prosentandel forbedring av PASI sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 2 (p < 0,001). Prosentandelen av pasienter som oppnådde PASI 90-respons var numerisk høyere for guselkumab enn for adalimumab, med start ved uke 8 og maksimal forskjell rundt uke 20 (VOYAGE 1 og 2) som vedvarte til og med uke 48 (VOYAGE 1) (se figur 1).

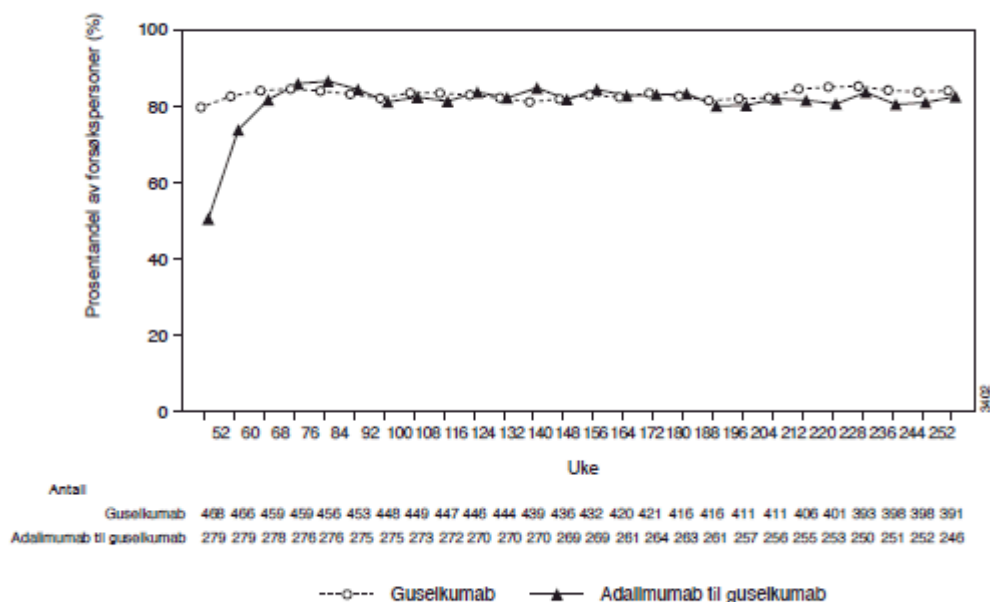
Figur 1: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i VOYAGE 1



Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 252. For pasienter randomisert til adalimumab ved uke 0 som gikk over

til guselkumab ved uke 52, økte PASI 90-responsraten fra uke 52 til uke 76 og vedvarte deretter til uke 252 (se figur 2).

Figur 2: Prosentandel av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons ved besøk i den åpne fasen i VOYAGE 1



Effekt og sikkerhet av guselkumab ble bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, plakklokalisering, PASI *baseline* alvorlighetsgrad, samtidig psoriasisarttritt og tidligere biologisk behandling. Guselkumab hadde effekt hos pasienter som var naive for konvensjonell systemisk behandling, naive for biologisk behandling eller eksponert for biologisk behandling.

I VOYAGE 2 var 88,6 % av pasientene som fikk guselkumab vedlikeholdsbehandling ved uke 48 PASI 90-responsere sammenlignet med 36,8 % av pasientene som ble tatt av behandling ved uke 28 ($p < 0,001$). Tap av PASI 90-respons ble registrert så tidlig som 4 uker etter seponering av behandling med guselkumab med median tid til tap av PASI 90-respons på ca. 15 uker. Blant pasienter som ble tatt av behandling og deretter begynte igjen med guselkumab, oppnådde 80 % igjen en PASI 90-respons ved undersøkelse 20 uker etter oppstart av ny behandling.

I VOYAGE 2 var det blant 112 pasienter randomisert til adalimumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 66 % og 76 % som oppnådde PASI 90-respons etter henholdsvis 20 og 44 ukers behandling med guselkumab. I tillegg var det blant 95 pasienter randomisert til guselkumab og som ikke oppnådde PASI 90-respons ved uke 28, 36 % og 41 % som oppnådde PASI 90-respons med henholdsvis ytterligere 20 og 44 ukers fortsatt behandling med guselkumab. Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra adalimumab til guselkumab.

Regional sykdom

I VOYAGE 1 og 2 ble det sett signifikante forbedringer i psoriasis i hodebunn, på hender og føtter og på negler (målt med henholdsvis ss-IGA [*Scalp-specific Investigator Global Assessment*], hf-PGA [*Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet*], f-PGA [*Fingernail Physician's Global Assessment*] og NAPSI [*Nail Psoriasis Severity Index*]) hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 ($p < 0,001$, tabell 4). Guselkumab viste bedre effekt enn adalimumab med hensyn til psoriasis i hodebunn og på hender og føtter ved uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, unntatt psoriasis på hender og føtter ved uke 24 [VOYAGE 2] og uke 48 [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabell 4: Oppsummering av regional sykdomsrespons i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

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

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

^b Omfatter kun pasienter som oppnådde ≥ 2 poengs forbedring fra *baseline* i ss-IGA og/eller hf-PGA.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo for det viktigste sekundære endepunktet.

^d Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

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

Helserelatert livskvalitet / pasientrapporterte resultater

I VOYAGE 1 og 2 ble det observert signifikant større forbedringer i helserelatert livskvalitet målt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) og i pasientrapporterte psoriasisssymptomer (kløe, smerter, svie, stikking og stram hud) og tegn (tørr hud, sprekker, avskalling, flassing eller flak, rødhet og blødning) målt med PSSD (*Psoriasis Symptoms and Signs Diary*) hos pasienter som fikk guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 16 (tabell 5). Tegn på forbedring i pasientrapporterte resultater vedvarte til uke 24 (VOYAGE 1 og 2) og uke 48 (VOYAGE 1). Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i VOYAGE 1, vedvarte disse forbedringene i den åpne fasen frem til og med uke 252 (tabell 6).

Tabell 5: Oppsummering av pasientrapporterte resultater ved uke 16 i VOYAGE 1 og VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	Guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pasienter med <i>baseline</i> -skår	170	322	328	248	495	247
Endring fra <i>baseline</i> , gjennomsnitt (standardavvik)						
Uke 16	-0,6 (6,4)	-11,2 (7,2) ^c	-9,3 (7,8) ^b	-2,6 (6,9)	-11,3 (6,8) ^c	-9,7 (6,8) ^b
PSSD symptomskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	273	198	410	200
Symptomskår = 0, n (%)						
Uke 16	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD tegnskår , pasienter med <i>baseline</i> -skår > 0	129	248	274	198	411	201
Tegnskår = 0, n (%)						
Uke 16	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

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

^b Sammenligninger mellom guselkumab og adalimumab ble ikke foretatt.

^c $p < 0,001$ for sammenligning mellom guselkumab og placebo for viktigste sekundære endepunkter.

Tabell 6: Oppsummering av pasientrapporterte resultater i den åpne fasen i VOYAGE 1

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

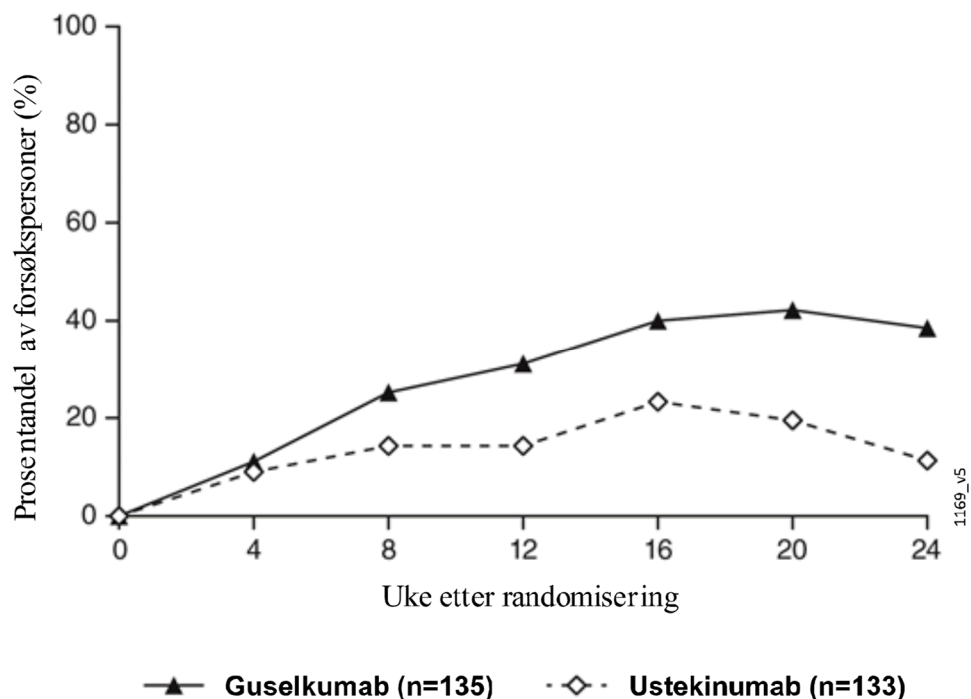
I VOYAGE 2 hadde pasienter som fikk guselkumab, signifikant større forbedring fra *baseline* sammenlignet med placebo i helserelatert livskvalitet, angst og depresjon samt arbeidsbegrensning ved uke 16, målt med henholdsvis SF-36 (36-item Short Form) helserelatert spørreskjema, HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire). Forbedringene i SF-36, HADS og WLQ vedvarte til og med uke 48 og i den åpne fasen til og med uke 252 hos pasienter randomisert til vedlikeholdsbehandling ved uke 28.

NAVIGATE

NAVIGATE-studien undersøkte guselkumabs effekt hos pasienter som hadde utilstrekkelig respons (dvs. som ikke oppnådde responsen "symptomfri" eller "nesten symptomfri" definert som IGA ≥ 2) på ustekinumab ved uke 16. Alle pasienter (N=871) fikk åpen behandling med ustekinumab (45 mg ≤ 100 kg og 90 mg > 100 kg) ved uke 0 og 4. Ved uke 16 ble 268 pasienter med IGA-skår ≥ 2 randomisert til enten å fortsette med ustekinumabbehandling (N=133) hver 12. uke eller starte med guselkumabbehandling (N=135) ved uke 16, 20 og deretter hver 8. uke. *Baseline* parametre for randomiserte pasienter var tilsvarende de observert i VOYAGE 1 og 2.

Etter randomisering var det primære endepunktet antall besøk etter randomisering mellom uke 12 og 24 hvor pasienter oppnådde IGA-skår 0/1 og hadde ≥ 2 poengs forbedring. Pasienter ble undersøkt med fire ukers mellomrom ved totalt fire besøk. Hos pasienter som responderte utilstrekkelig på ustekinumab ved randomiseringstidspunktet, ble det observert signifikant større forbedring av effekt hos pasienter som byttet til guselkumabbehandling sammenlignet med pasienter som fortsatte med ustekinumabbehandling. Mellom uke 12 og 24 etter randomisering oppnådde guselkumabpasienter IGA-skår 0/1 med ≥ 2 poengs forbedring dobbelt så ofte som ustekinumabpasienter (gjennomsnitt hhv. 1,5 og 0,7 besøk, $p < 0,001$). I tillegg var det 12 uker etter randomisering en høyere andel av guselkumabpasienter sammenlignet med ustekinumabpasienter som oppnådde IGA-skår 0/1 og ≥ 2 poengs forbedring (hhv. 31,1 % og 14,3 %, $p = 0,001$) og PASI 90-respons (hhv. 48 % og 23 %, $p < 0,001$). Forskjell i responsrate mellom guselkumab- og ustekinumabpasienter ble registrert så tidlig som 4 uker etter randomisering (hhv. 11,1 % og 9,0 %) og var maksimal 24 uker etter randomisering (se figur 3). Ingen nye sikkerhetsfunn ble observert hos pasienter som byttet fra ustekinumab til guselkumab.

Figur 3: Prosentandel av pasienter som oppnådde IGA-skår symptomfri (0) eller nesten symptomfri (1) og minst 2 poengs forbedring i IGA fra uke 0 til og med uke 24 ved besøk etter randomisering i NAVIGATE



ECLIPSE

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble også undersøkt i en dobbeltblindet studie sammenlignet med sekukinumab. Pasienter ble randomisert til å få guselkumab (N=534, 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke) eller sekukinumab (N=514, 300 mg ved uke 0, 1, 2, 3 og 4 og deretter hver 4. uke). Siste dose var ved uke 44 i begge behandlingsgrupper.

Baseline sykdomskarakteristika var sammenfallende med en populasjon med moderat til alvorlig plakkpsoriasis med en median BSA på 20 %, en median PASI-skår på 18 og IGA-skår alvorlig for 24 % av pasientene.

Guselkumab var superior versus sekukinumab på det primære studieendepunktet PASI 90-respons ved uke 48 (84,5 % mot 70,0 %, $p < 0,001$). Komparative PASI-responstrater er vist i tabell 7.

Tabell 7: PASI-responstrater i ECLIPSE

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

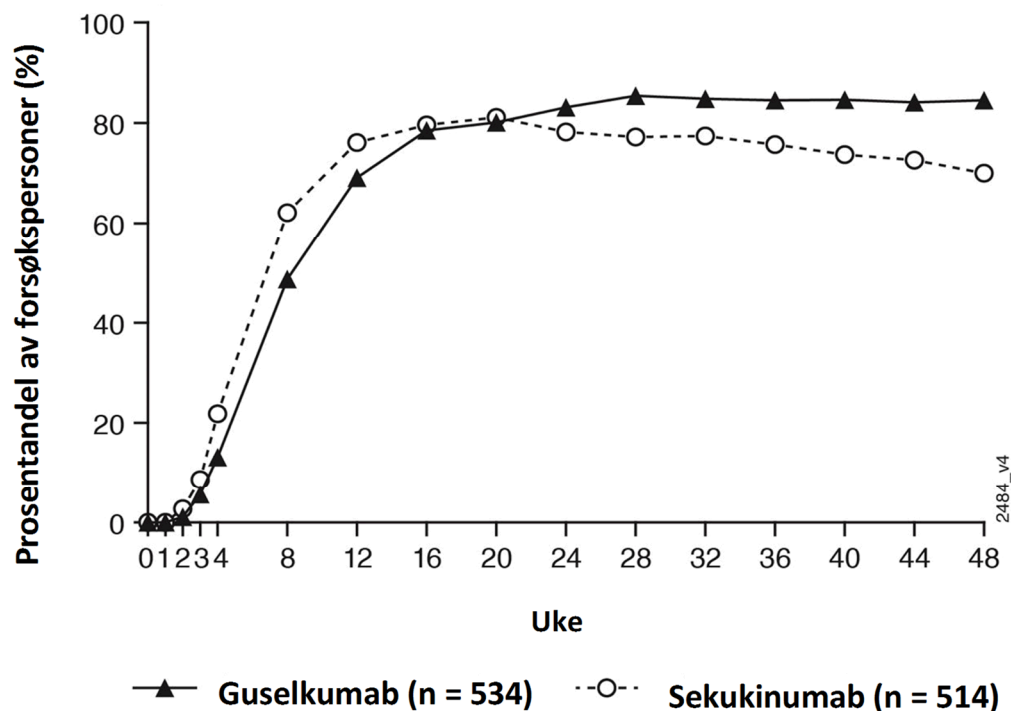
^a $p < 0,001$ for bedre effekt

^b $p < 0,001$ for ikke dårligere effekt, $p = 0,062$ for bedre effekt

^c formelle statistiske analyser ble ikke foretatt

PASI 90-responstrater for guselkumab og sekukinumab til og med uke 48 er vist i figur 4.

Figur 4: Prosentandel av pasienter som oppnådde PASI 90-respons til og med uke 48 ved besøk (pasienter randomisert ved uke 0) i ECLIPSE



Psoriasisartritt (PsA)

Guselkumab er vist å forbedre tegn og symptomer, fysisk funksjon og helse relatert livskvalitet samt redusere hastigheten av progresjon av perifer leddskade hos voksne pasienter med aktiv PsA.

DISCOVER 1 og DISCOVER 2

To randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (DISCOVER 1 og DISCOVER 2) evaluerte effekt og sikkerhet av guselkumab i forhold til placebo hos voksne pasienter med aktiv PsA (≥ 3 hovne og ≥ 3 ømme ledd og et C-reaktivt protein (CRP)-nivå $\geq 0,3$ mg/dl i DISCOVER 1, og ≥ 5 hovne og ≥ 5 ømme ledd og et C-reaktivt protein (CRP)-nivå $\geq 0,6$ mg/dl i DISCOVER 2), til tross for behandling med konvensjonelle syntetiske (cs)DMARD, apremilast eller ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Pasienter i disse studiene hadde hatt diagnosen PsA (basert på CASPAR [*Classification criteria for Psoriatic Arthritis*]) i en median varighet på 4 år. Pasienter med ulike subtyper av PsA ble inkludert i begge studier, inkluder polyartikulær artritt med fravær av revmatoide knuter (40 %), spondylitt med perifer artritt (30 %), asymmetrisk perifer artritt (23 %), distal interfalangeal involvering (7 %) og mutilerende artritt (1 %). Over 65 % og 42 % av pasientene hadde henholdsvis entesitt og daktylitt ved *baseline*, og over 75 % av pasientene hadde psoriasis på ≥ 3 % hudoverflaten (BSA). DISCOVER 1 og DISCOVER 2 evaluerte henholdsvis 381 og 739 pasienter som fikk behandling med guselkumab 100 mg gitt ved uke 0 og 4 etterfulgt av hver 8. uke eller guselkumab 100 mg hver 4. uke eller placebo. Ved uke 24 gikk pasientene på placebo i begge studier over til guselkumab 100 mg hver 4. uke. Omtrent 58 % av pasientene i begge studier fortsatte med stabile doser av MTX (≤ 25 mg/uke).

I begge studier hadde over 90 % av pasientene tidligere brukt csDMARD. I DISCOVER 1 hadde 31 % av pasientene tidligere fått anti-TNF α -behandling. I DISCOVER 2 var alle pasientene naive overfor biologisk behandling.

Tegn og symptomer

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i målene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 24. Det primære endepunktet i begge studier var prosentandelen av pasienter som oppnådde ACR (*American College of Rheumatology*) 20-respons ved uke 24. De viktigste effektresultatene er vist i tabell 8.

Tabell 8: Klinisk respons i DISCOVER 1 og DISCOVER 2

		DISCOVER 1		DISCOVER 2		
	Placebo (N=126)	guselkumab 100 mg hver 8. uke (N=127)	guselkumab 100 mg hver 4. uke (N=128)	Placebo (N=246)	guselkumab 100 mg hver 8. uke (N=248)	guselkumab 100 mg hver 4. uke (N=245)
ACR 20-respons						
Uke 16	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	26,7 15,3, 38,1)	34,8 (23,5, 46,0)	-	21,5 (13,1, 30,0)	22,2 (13,7, 30,7)
Uke 24	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	29,8 (18,6, 41,1)	37,1 (26,1, 48,2)	-	31,2 (22,9, 39,5)	30,8 (22,4, 39,1)
ACR 50-respons						
Uke 16	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	10,2 (1,0, 19,3)	13,9 (4,4, 23,4)	-	19,3 (12,6, 25,9)	11,5 (5,2, 17,7)
Uke 24	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	21,4 (12,1, 30,7)	27,2 (17,6, 36,8)	-	17,2 (10,0, 24,4)	18,8 (11,5, 26,1)
ACR 70-respons						
Uke 24	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	6,4 (-0,3, 13,1)	14,8 (6,9, 22,7)	-	14,5 (9,1, 19,9)	9,0 (4,1, 13,8)
DAS 28 (CRP) LS gjennomsnittsendringⁱ fra baseline						
Uke 24 ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	-0,73 (-0,98, -0,48)	-0,91 (-1,16, -0,66)	-	-0,61 (-0,80, -0,43)	-0,65 (-0,83, -0,47)
Minimal sykdomsaktivitet (MDA)						
Uke 24	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	11,9 (2,9, 20,9)	19,3 (9,7, 28,9)	-	18,9 (12,8, 25,0)	12,7 (7,0, 18,4)
Pasienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2						
	n=78	n=82	n=89	n=183	n=176	n=184
IGA-respons^h						
Uke 24	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	42,0 (28,9, 55,1)	60,0 (48,3, 71,8)	-	50,9 (42,2, 59,7)	49,8 (41,2, 58,4)
PASI 90-respons						
Uke 16	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e

Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	34,9 (22,2, 47,6)	42,6 (30,5, 54,8)	-	46,6 (38,4, 54,8)	45,6 (37,6, 53,6)
Uke 24	11,5 %	50,0 % ^c	62,9 % ^c	9,8 %	68,8 % ^c	60,9 % ^c
Forskjell fra placebo (95 % KI)	-	38,6 (25,8, 51,4)	51,7 (39,7, 63,7)	-	58,6 (50,6, 66,6)	51,3 (43,2, 59,3)

^a p < 0,001 (primært endepunkt)

^b p < 0,001 (viktig sekundært endepunkt)

^c p = 0,006 (viktig sekundært endepunkt)

^d ikke statistisk signifikant p=0,086 (viktig sekundært endepunkt)

^e nominell p < 0,001

^f nominell p = 0,012

^g ikke formelt undersøkt i den hierarkiske testprosedyren, nominell p < 0,001 (viktig sekundært endepunkt)

^h definert som en IGA-respons på 0 (symptomfri) eller 1 (nesten symptomfri) og ≥ 2-grads reduksjon fra *baseline* i IGA-psoriasisskår

ⁱ LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring

Klinisk respons vedvarte til og med uke 52 målt som ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 responsrater i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 (se tabell 9).

Tabell 9: Klinisk respons i DISCOVER 1 og DISCOVER 2 ved uke 52^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke	guselkumab 100 mg hver 8. uke	guselkumab 100 mg hver 4. uke
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% respons	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %
ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% respons	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% respons	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
DAS 28 (CRP) endring fra <i>baseline</i>				
N ^c	112	123	234	227
Gjennomsnitt (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
MDA				
N ^b	112	124	234	228
% respons	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pasienter med ≥ 3 % BSA og IGA ≥ 2 ved <i>baseline</i>				
IGA-respons				
N ^b	75	88	170	173
% respons	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% respons	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Det var ingen placebogruppe utover uke 24.

^b Evaluerbare pasienter med en observert responsstatus.

^c Pasienter med en observert endring fra *baseline*.

Klinisk respons vedvarte til og med uke 100 målt som ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), MDA, IGA og PASI 90 responsrater i DISCOVER 2 (se tabell 10).

Tabell 10: Klinisk respons i DISCOVER 2 ved uke 100^a

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

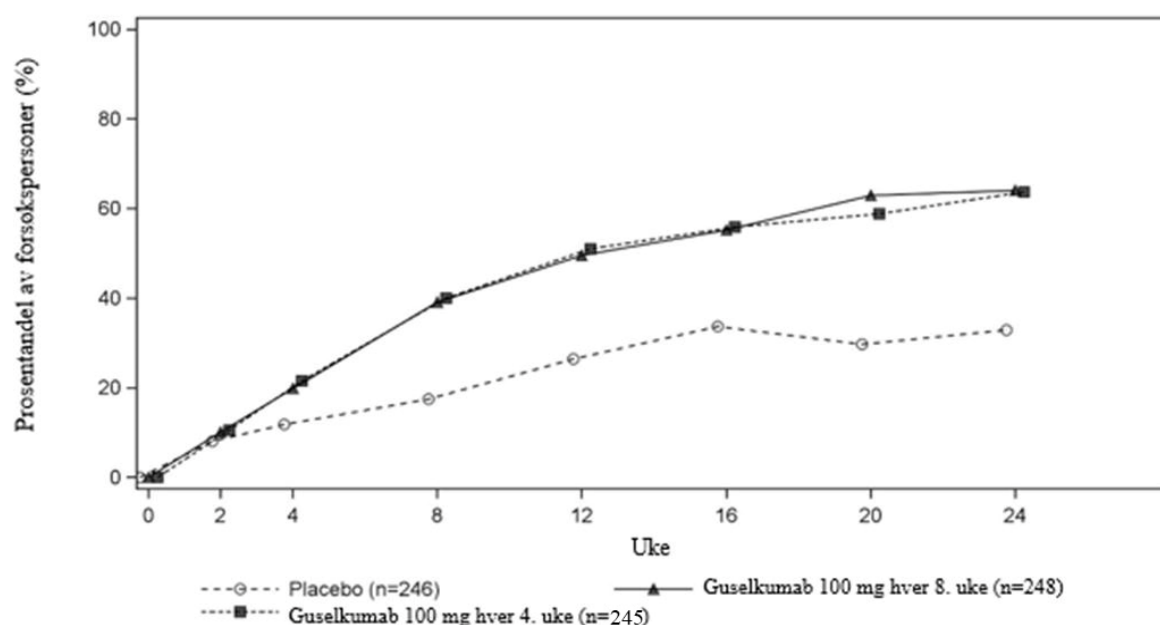
^a Det var ingen placebogruppe utover uke 24.

^b Evaluerbare pasienter med en observert responsstatus.

^c Pasienter med en observert endring fra baseline.

Respons over tid

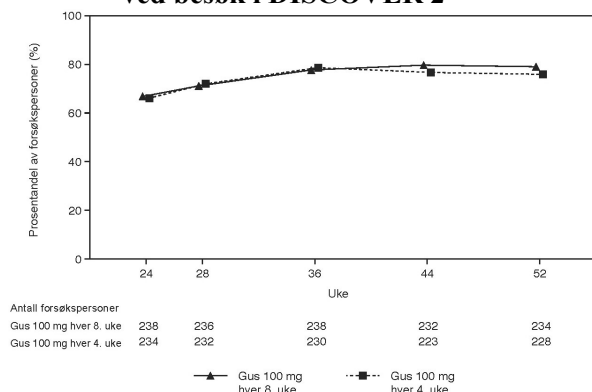
I DISCOVER 2 ble det observert en større ACR 20-respons i begge guselkumabgrupper sammenlignet med placebo så tidlig som ved uke 4, og behandlingsforskjellen fortsatte å øke over tid til og med uke 24 (figur 5).

Figur 5: ACR 20-respons til og med uke 24 ved besøk i DISCOVER 2

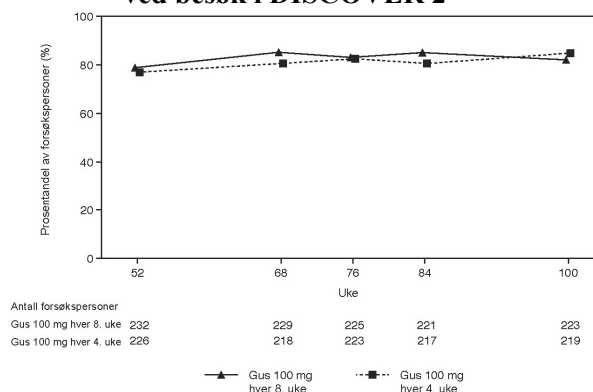
Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i DISCOVER 2 i uke 24, vedvarte

ACR 20-responsen fra uke 24 til uke 52 (se figur 6). Hos pasienter som fikk kontinuerlig behandling med guselkumab i uke 52, vedvarte ACR 20-responsen fra uke 52 til uke 100 (se figur 7).

Figur 6: ACR 20-respons fra uke 24 til uke 52 ved besøk i DISCOVER 2



Figur 7: ACR 20-respons fra uke 52 til uke 100 ved besøk i DISCOVER 2



Respons observert i guselkumabgruppene var tilsvarende uavhengig av samtidig csDMARD-bruk, inkludert MTX (DISCOVER 1 og 2). I tillegg viste undersøkelse av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, tidligere csDMARD-bruk (DISCOVER 1 og 2) og tidligere anti-TNF α -bruk (DISCOVER 1) ingen forskjeller i respons på guselkumab i disse undergruppene.

I DISCOVER 1 og 2 ble det vist forbedringer i alle ACR-skårkomponenter, inkludert pasientens vurdering av smerte. Ved uke 24 i begge studier var andelen av pasienter som oppnådde modifisert PsA-responskriterium (PsARC)-respons høyere i guselkumabgruppene sammenlignet med placebo. PsARC-respons vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Daktylitt og entesitt ble undersøkt basert på sammenslåtte data fra DISCOVER 1 og 2. Blant pasienter med daktylitt ved *baseline*, var andelen ved uke 24 av pasienter med opphør av daktylitt høyere i gruppene med guselkumab hver 8. uke (59,4 %, nominell $p < 0,001$) og hver 4. uke (63,5 %, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo (42,2 %). Blant pasienter med entesitt ved *baseline*, var andelen ved uke 24 av pasienter med opphør av entesitt høyere i gruppene med guselkumab hver 8. uke (49,6 %, nominell $p < 0,001$) og hver 4. uke (44,9 %, $p = 0,006$) sammenlignet med placebo (29,4 %). Ved uke 52 vedvarte andelen pasienter med opphør av daktylitt (81,2 % og 80,4 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) og opphør av entesitt (62,7 % og 60,9 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke). I DISCOVER 2, blant pasienter med daktylitt og entesitt ved *baseline*, vedvarte andelen pasienter med opphør av daktylitt (91,1 % og 82,9 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) og opphør av entesitt (77,5 % og 67,7 % i gruppene med dosering henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke) ved uke 100.

I DISCOVER 1 og 2 viste pasienter behandlet med guselkumab som hadde spondylitt med perifer artritt som sin primære sykdomsform, større forbedring fra *baseline* til uke 24 i BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity*)-indeks sammenlignet med placebo. Forbedring i BASDAI vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Radiografisk respons

I DISCOVER 2 ble hemming av strukturell skadeprogresjon målt radiografisk og uttrykt som gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S (van der Heijde-Sharp)-skår. Ved uke 24 viste gruppen med guselkumab hver 4. uke statistisk signifikant mindre radiografisk progresjon, og gruppen med guselkumab hver 8. uke viste numerisk mindre progresjon enn placebo (tabell 11). Den observerte fordelene med doseringsregimet med guselkumab hver 4. uke med hensyn til hemming av radiografisk progresjon (dvs. mindre gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår i gruppen med dosering hver 4. uke i forhold til placebo) var mest uttalt hos pasienter med både høy verdi for C-reaktivt protein og høyt antall ledd med erosjoner ved *baseline*.

Tabell 11: Endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår ved uke 24 i DISCOVER 2

	N	LS gjennomsnittsendring ^c (95 % KI ^d) fra <i>baseline</i> i modifisert vdH-S-skår ved uke 24
Placebo	246	0,95 (0,61, 1,29)
guselkumab 100 mg hver 8. uke	248	0,52 ^a (0,18, 0,86)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	245	0,29 ^b (-0,05, 0,63)

^a ikke statistisk signifikant $p = 0,068$ (viktig sekundært endepunkt).

^b $p = 0,006$ (viktig sekundært endepunkt).

^c LS gjennomsnittsendring = minste kvadraters gjennomsnittsendring.

^d KI = konfidensintervall.

Ved uke 52 og uke 100 var gjennomsnittlig endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S tilsvarende i gruppene med guselkumab hver 8. uke og hver 4. uke (tabell 12).

Tabell 12: Endring fra *baseline* i total modifisert vdH-S-skår ved uke 52 og uke 100 i DISCOVER 2

	N ^a	Gjennomsnittsendring (SD ^b) fra <i>baseline</i> i total modifisert vdH-S-skår
Uke 52		
guselkumab 100 mg hver 8. uke	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	229	1,07 (3,843)
Uke 100		
guselkumab 100 mg hver 8. uke	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg hver 4. uke	211	1,68 (7,018)

^a Evaluerbare pasienter med observert endring for den spesifiserte tidsperioden

^b SD = standardavvik

Merk: ingen placebogruppe etter uke 24

Fysisk funksjon og helserelatert livskvalitet

I DISCOVER 1 og 2 viste pasienter behandlet med guselkumab signifikant forbedring ($p < 0,001$) i fysisk funksjon sammenlignet med placebo målt med HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) ved uke 24. Forbedringer i HAQ-DI vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

En signifikant større forbedring fra *baseline* i sammenlagt skår for fysisk komponent (PCS) i SF-36 ble observert hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 24 i DISCOVER 1 ($p < 0,001$ for begge dosegrupper) og DISCOVER 2 ($p = 0,006$ for gruppen med dosering hver 4. uke). Ved uke 24 ble det observert en større økning fra *baseline* i FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*)-skår hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo i begge studier. I DISCOVER 2 ble det observert større forbedringer i helserelatert livskvalitet målt med DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo ved uke 24. Forbedringer i SF-36 PCS-, FACIT-F- og DLQI-skår vedvarte fra uke 24 til uke 52 i DISCOVER 1 og uke 100 i DISCOVER 2.

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (QUASAR intravenøs induksjonsstudie, QUASAR vedlikeholdsstudie og ASTRO subkutan induksjonsstudie) hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), en januskinase (JAK)-hemmer, og/eller sfingosin-1-fosfatreseptormodulatorer (S1PRM) som kun gjelder for ASTRO. I tillegg ble effekt og sikkerhet av guselkumab evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, induksjonsdosefinnende

fase IIb-studie (QUASAR induksjonsdosefinnende studie) som inkluderte en tilsvarende pasientpopulasjon med ulcerøs kolitt som fase III-induksjonsstudien.

Sykdomsaktivitet ble vurdert ved modifisert Mayo-skår (mMS), en 3-komponents Mayo-skår (0-9) bestående av summen av følgende delskårer (0 til 3 for hver delskår): avføringsfrekvens (SFS), rektalblødning (RBS) og funn ved sentral vurdering av endoskopi (ES). Moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt ble definert som en mMS på mellom 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (definert som uttalt erytem, fravær av vaskulært mønster, skjørhet og/eller erosjoner) eller en ES på 3 (definert som spontan blødning og ulcerasjon).

Induksjonsstudie: QUASAR IS

I induksjonsstudien QUASAR IS ble pasienter randomisert i forholdet 3:2 til å få enten guselkumab 200 mg eller placebo ved intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Totalt 701 pasienter ble evaluert. Ved *baseline* var median mMS 7, 35,5 % av pasientene hadde *baseline* mMS på 5 til 6 og 64,5 % hadde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % av pasientene hadde en *baseline* ES på 3. Median alder var 39 år (18 til 79 år), 43,1 % var kvinner og 72,5 % hadde hvit hudfarge, 21,4 % var asiater og 1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved *baseline* fikk 72,5 % av pasientene aminosalisylater, 20,8 % av pasientene fikk immunmodulerende midler (MTX, 6-MP eller AZA) og 43,1 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger eller JAK-hemmere var ikke tillatt.

Totalt 49,1 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling og/eller JAK-hemmer. Av disse pasientene hadde 87,5 %, 54,1 % og 18 % tidligere hatt behandlingssvikt med henholdsvis en TNF-hemmer, vedolizumab eller en JAK-hemmer, og 47,4 % hadde hatt behandlingssvikt med 2 eller flere av disse behandlingene. Totalt 48,4 % av pasientene var naive overfor biologisk behandling og JAK-hemmer, og 2,6 % hadde tidligere mottatt men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon som definert av mMS ved uke 12. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 13).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 12 i gruppen behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabell 13: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ^a %	Behandlingsforskjell (95 % KI)
Klinisk remisjon^b			
Total populasjon	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remisjon^f			
Total populasjon	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk tilheling^g			
Total populasjon	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c

Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Total populasjon	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilhelingⁱ			
Total populasjon	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatiguerespons^j			
Total populasjon	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remisjon^k			
Total populasjon	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som en intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjorhet.

^c $p < 0,001$, justert behandlingsskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode (justert for stratifiseringsfaktorer: status for biologisk og/eller JAK-hemmer behandlingssvikt og samtidig bruk av kortikosteroider ved *baseline*).

^d Ytterligere 7 pasienter i placebogrupper og 11 pasienter i guselkumab gruppen var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.

^f En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.

^g En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjorhet.

^h Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på $\geq 30\%$ og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i $< 5\%$ av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.

^j Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra *baseline* som anses som klinisk relevant.

^k Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR induksjonsdosefinnende studie inkluderte også 48 pasienter med en *baseline* mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos pasienter med en *baseline* mMS på 4 var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 12, sammenfallende med den totale populasjonen med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt.

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab og reduksjonen fortsatte til og med uke 12.

Vedlikeholdsstudie: QUASAR MS

QUASAR MS evaluerte 568 pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. I QUASAR MS ble disse pasientene randomisert til å få et subkutan vedlikeholdsregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uke, guselkumab 200 mg hver 4. uke eller placebo i 44 uker.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon definert ved mMS ved uke 44. Sekundære endepunkter ved uke 44 omfattet, men var ikke begrenset til, symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, kortikosteroidfri klinisk remisjon, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 14).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab sammenlignet med placebo.

Tabell 14: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^c					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remisjon ^h					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon ⁱ					
Total populasjon ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk tilheling ^j					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)

Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilheling^k					
Total populasjon ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Total populasjon ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Opprettholdt klinisk remisjon ved uke 44 hos pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter induksjon					
Total populasjon ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^r	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Total populasjon ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatiguerespons^o					
Total populasjon ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)

IBDQ-remisjon^p					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^c	26 % (16 %, 35 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

^a Guselkumab 100 mg som en subkutan injeksjon hver 8. uke etter induksjonsregimet.

^b Guselkumab 200 mg som en subkutan injeksjon hver 4. uke etter induksjonsregimet.

^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^d Pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.

^e $p < 0,001$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.

^f Ytterligere 7 pasienter i placebogruppen, 6 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 6 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.

ⁱ Ikke behov for behandling med kortikosteroider i minst 8 uker før uke 44 og oppfyller også kriteriene for klinisk remisjon ved uke 44.

^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^k En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulassjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.

^l Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

^m $p < 0,01$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.

ⁿ En delskår for endoskopi på 0.

^o Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra induksjonsbaseline som anses som klinisk relevant.

^p Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .

^q Pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.

^r Ytterligere 3 pasienter i placebogruppen, 3 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 3 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

I QUASAR IS og QUASAR MS ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt og tidligere behandling med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

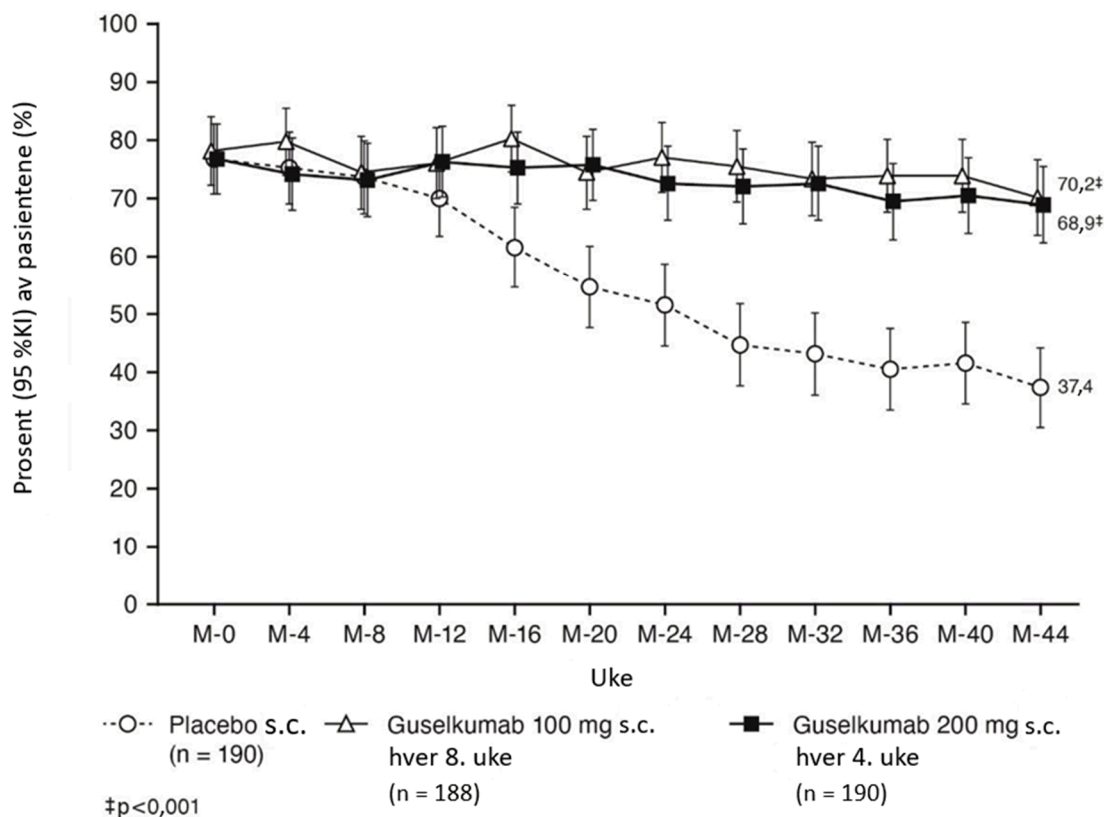
I QUASAR MS fikk pasienter med høy inflammatorisk belastning etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uke. Klinisk relevante numeriske forskjeller på > 15 % ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter som hadde et CRP nivå på > 3 mg/l etter fullført induksjonsdosering for følgende endepunkter ved uke 44: klinisk remisjon (48 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), opprettholdt klinisk remisjon (88 % 200 mg hver 4. uke vs. 50 % 100 mg hver 8. uke), kortikosteroidfri klinisk remisjon (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), endoskopisk tilheling (52 % 200 mg hver 4. uke vs. 35 % 100 mg hver 8. uke) og histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 29 % 100 mg hver 8. uke).

QUASAR MS inkluderte 31 pasienter med en induksjonsbaseline mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. Hos disse pasientene var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 44, sammenfallende med den totale populasjonen.

Symptomatisk remisjon over tid

I QUASAR MS vedvarte symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0, til og med uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab, mens en reduksjon ble observert i placebogruppen (figur 8):

Figur 8: Andel av pasientene i symptomatisk remisjon til og med uke 44 i QUASAR MS



Uke 24-respondere på forlenget behandling med guselkumab

Pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, fikk guselkumab 200 mg subkutant ved uke 12, 16 og 20. I QUASAR IS var det 66/120 (55 %) pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, som oppnådde klinisk respons ved uke 24. Uke 24-respondere på guselkumab ble inkludert i QUASAR MS og fikk guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke. Ved uke 44 i QUASAR MS hadde 83/123 (67 %) av disse pasientene opprettholdt klinisk respons og 37/123 (30 %) oppnådde klinisk remisjon.

Gjenopprettet effekt etter tap av respons på guselkumab

Nitten pasienter som fikk guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke opplevde et første tap av respons (10 %) mellom uke 8 og 32 i QUASAR MS, fikk blindet dosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uke, og 11 av disse pasientene (58 %) oppnådde symptomatisk respons og 5 pasienter (26 %) oppnådde symptomatisk remisjon etter 12 uker.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ble definert som en Geboes histologisk skår ≤ 2 B.0 (fravær av nøytrofiler i slimhinner [både lamina propria og epitel], ingen kryptodeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingsystem). I QUASAR IS ble histologisk remisjon ved uke 12 oppnådd hos 40 % av pasientene behandlet med guselkumab og 19 % av pasientene i placebogruppen. I QUASAR MS ble histologisk remisjon ved uke 44 oppnådd hos 59 % og 61 % av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 27 % av pasientene i placebogruppen.

Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinner ble definert som en ES på 0. I QUASAR IS ble endoskopisk normalisering ved uke 12 oppnådd hos 15 % av pasientene behandlet med guselkumab og 5 % av pasientene i placebogruppen.

Sammensatt histologisk-endoskopisk slimhinneresultat

Kombinert symptomatisk remisjon, endoskopisk normalisering, histologisk remisjon og fekalt kalprotektin ≤ 250 mg/kg ved uke 44 ble oppnådd av en større andel av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helserelatert livskvalitet

Ved uke 12 i QUASAR IS hadde pasienter som fikk guselkumab større og klinisk relevante forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebo i inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår og alle IBDQ domeneskårer (mage- og tarmsymptomer, inkludert abdominalsmerter og hyppig avføringsbehov, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon). Disse forbedringene vedvarte hos pasienter behandlet med guselkumab i QUASAR MS til og med uke 44.

Sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt

Frem til og med uke 12 i QUASAR IS, var det en lavere andel pasienter med sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt i gruppen med guselkumab sammenlignet med placebo (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO ble pasientene randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo.

Totalt 418 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 40 år (18 til 80 år), 38,8 % var kvinner og 64,6 % hadde hvit hudfarge, 28,9 % var asiater og 3,1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (opptil 20 mg/dag prednison eller tilsvarende). Ved baseline fikk 77,3 % av pasientene aminosalisylater, 20,1 % av pasientene fikk immunmodulerende midler og 32,8 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger, JAK-hemmere eller S1PRM-er var ikke tillatt. Totalt 40,2 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, JAK-hemmer og/eller S1PRM, 58,1 % var naive overfor biologisk behandling, JAK-hemmer og S1PRM, og 1,7 % hadde tidligere mottatt, men ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

I ASTRO var det primære endepunktet klinisk remisjon ved uke 12 som definert av mMS. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons og histologisk endoskopisk slimhinnetilheling (se tabell 15). Sekundære endepunkter ved uke 24 omfattet klinisk remisjon og endoskopisk tilheling (se tabell 16).

Tabell 15: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg subkutan induksjon ^a %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^b
Klinisk remisjon^c			
Total populasjon	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)

Symptomatisk remisjon^d			
Total populasjon	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	14 % (N=56)	41 % (N=112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopisk tilheling^h			
Total populasjon	13 % (N=139)	37 % (N=279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	18 % (N=79)	46 % (N=164)	28 % (17 %, 40 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	7 % (N=56)	24 % (N=112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinisk responsⁱ			
Total populasjon	35 % (N=139)	66 % (N=279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	42 % (N=79)	71 % (N=164)	30 % (17 %, 43 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	25 % (N=56)	57 % (N=112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilheling^j			
Total populasjon	11 % (N=139)	30 % (N=279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	14 % (N=79)	38 % (N=164)	25 % (14 %, 35 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	7 % (N=56)	19 % (N=112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b Den justerte behandlingsskjellen og KI var basert på vanlig risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektorer og Sato-variansestimator. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, en delskår for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen og 3 pasienter i gruppen med guselkumab var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

ⁱ Reduksjon fra *baseline* i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet og Geboes-skår på $\leq 3,1$ (indikerer nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av kryptene, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev)

Tabell 16: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 24 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^d					
Total populasjon	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk, JAK- hemmer og S1PRM ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)

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

^a Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg s.c. injeksjon hver 8. uke.

^b Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg s.c. injeksjon hver 4. uke.

^c Den justerte behandlingsforskjellen og KI var basert på felles risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektorer og Sato-varianssestimator. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen, 1 pasient i gruppen med guselkumab 100 mg og 2 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

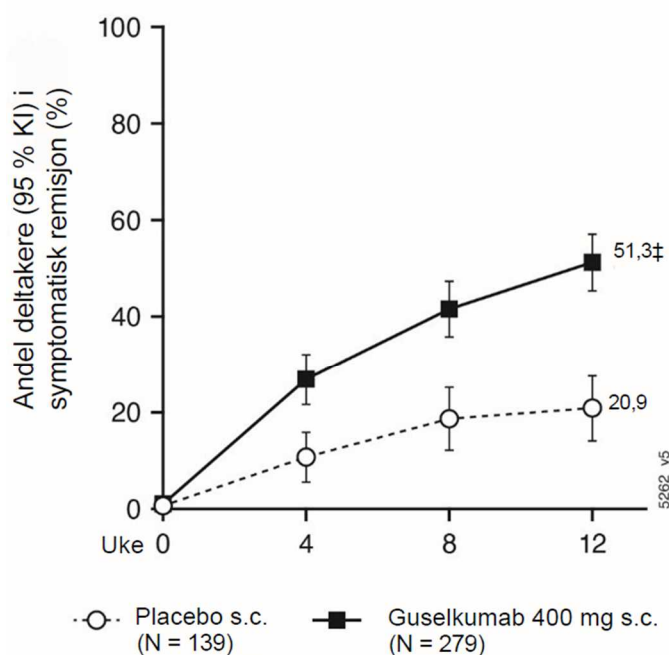
^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

Symptomatisk remisjon over tid

I ASTRO, med symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra baseline, og en delskår for rektalblødning på 0 observert til og med uke 12, oppnådde en større andel pasienter i behandlingsgruppene med guselkumab symptomatisk remisjon sammenlignet med placebogruppen (figur 9):

Figur 9: Andel av pasienter i symptomatisk remisjon til og med uke 12 i ASTRO



[‡] $p < 0,001$

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ved uke 12 ble oppnådd hos 44 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon, sammenlignet med 20 % av pasientene på placebo.

Endoskopisk normalisering ved uke 24 ble oppnådd hos 21 % og 26 % av pasientene behandlet med henholdsvis guselkumab 400 mg subkutan induksjon, etterfulgt av guselkumab 100 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 16, og deretter hver 8. uke, eller guselkumab 200 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 12, og deretter hver 4. uke, sammenlignet med 4 % av pasientene på placebo.

Abdominal smerter og hyppig avføringsbehov

En større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon sammenlignet med placebo hadde ingen abdominalsmerter (56 % vs. 31 %) og ingen hyppig avføringsbehov (49 % vs. 24 %) ved uke 12.

Helserelatert livskvalitet

Sykdomsspesifikk helserelatert livskvalitet ble målt med IBDQ. En større andel av pasientene i den kombinerte gruppen som fikk 400 mg guselkumab subkutan (61 %) oppnådde IBDQ-remisjon ved uke 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre kliniske fase III-studier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten orale kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab): to identisk designede 48 ukers multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppestudier med placebo- og aktiv kontroll (ustekinumab) (GALAXI 2 og GALAXI 3) og én 24 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier hadde et design med behandling gjennom hele studien: pasienter randomisert til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) fortsatte med denne behandlingstildelingen så lenge studien varte.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studiene GALAXI 2 og GALAXI 3 ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en SES-CD (*Simple Endoscopic Score for CD*) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom). Tilleggsriterier for GALAXI 2/3 inkluderte en gjennomsnittlig daglig avføringsfrekvens (SF) > 3 eller gjennomsnittlig daglig abdominalsmerter (AP)-skår > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studiene ble pasienter randomisert i forholdet 2:2:2:1 til å få guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller ustekinumab ca. 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller placebo. Placebo ikke-respondere fikk ustekinumab med oppstart i uke 12.

Totalt 1 021 pasienter ble evaluert i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Median alder var 34 år (18 til 83 år), 57,6 % var menn og 74,3 % hadde hvit hudfarge, 21,3 % var asiater og 1,5 % var av afrikansk opprinnelse.

I GALAXI 2 hadde 52,8 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,9 % var naive overfor biologisk behandling og 5,3 % hadde tidligere

mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 37,4 % av pasientene orale kortikosteroider og 29,9 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

I GALAXI 3 hadde 51,9 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,3 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,5 % var naive overfor biologisk behandling og 6,6 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 36,1 % av pasientene orale kortikosteroider og 30,2 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er presentert i tabell 17 (uke 12) og 18 (uke 48). Resultatene for de viktigste sekundære endepunktene i uke 48 sammenlignet med ustekinumab er presentert i tabell 19 og 20.

Tabell 17: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %
Ko-primære effektendepunkter				
Klinisk remisjon^b ved uke 12				
Total populasjon	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 12				
Total populasjon	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Viktigste sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remisjon^f ved uke 12				
Total populasjon	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatiguerespons^g ved uke 12				
Total populasjon	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 12				
Total populasjon	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)

Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 – To behandlingsgrupper med guselkumab ble kombinert i denne kolonnen da pasientene fikk det samme intravenøse induksjonsdoserregimet før uke 12.
- ^b Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150.
- ^c Ytterligere 9 pasienter i placebogruppen og 38 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg intravenøst var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling.
- ^d Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab) ved Crohns sykdom.
- ^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.
- ^g Fatiguerespons er definert som forbedring på ≥ 7 poeng i *PROMIS-Fatigue Short form 7a*.
- ^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabell 18: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^c ved uke 48^f						
Total populasjon	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d ved uke 48^f						
Total populasjon	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.
- ^d Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltakere som oppfylte kriterier for utilstrekkelig respons ved uke 12 ble ansett som ikke-respondere ved uke 48, uavhengig av behandlingsgruppe.

Tabell 19: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48						
Total populasjon	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)

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

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^f Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

^g Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remisjon er definert som CDAI < 150 ved $\geq 80\%$ av alle besøk mellom uke 12 og uke 48 (minst 8 av 10 besøk), som må inkludere uke 48.

^j PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

^k $p < 0,05$

^l Responser ved uke 48 ble evaluert uavhengig av klinisk respons ved uke 12

Tabell 20: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48			
Total populasjon	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g ved uke 48			
Total populasjon	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)

Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 48			
Total populasjon	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remisjonⁱ ved uke 48			
Total populasjon	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Ytterligere 14 pasienter i gruppen med ustekinumab, 21 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^f Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

^g Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

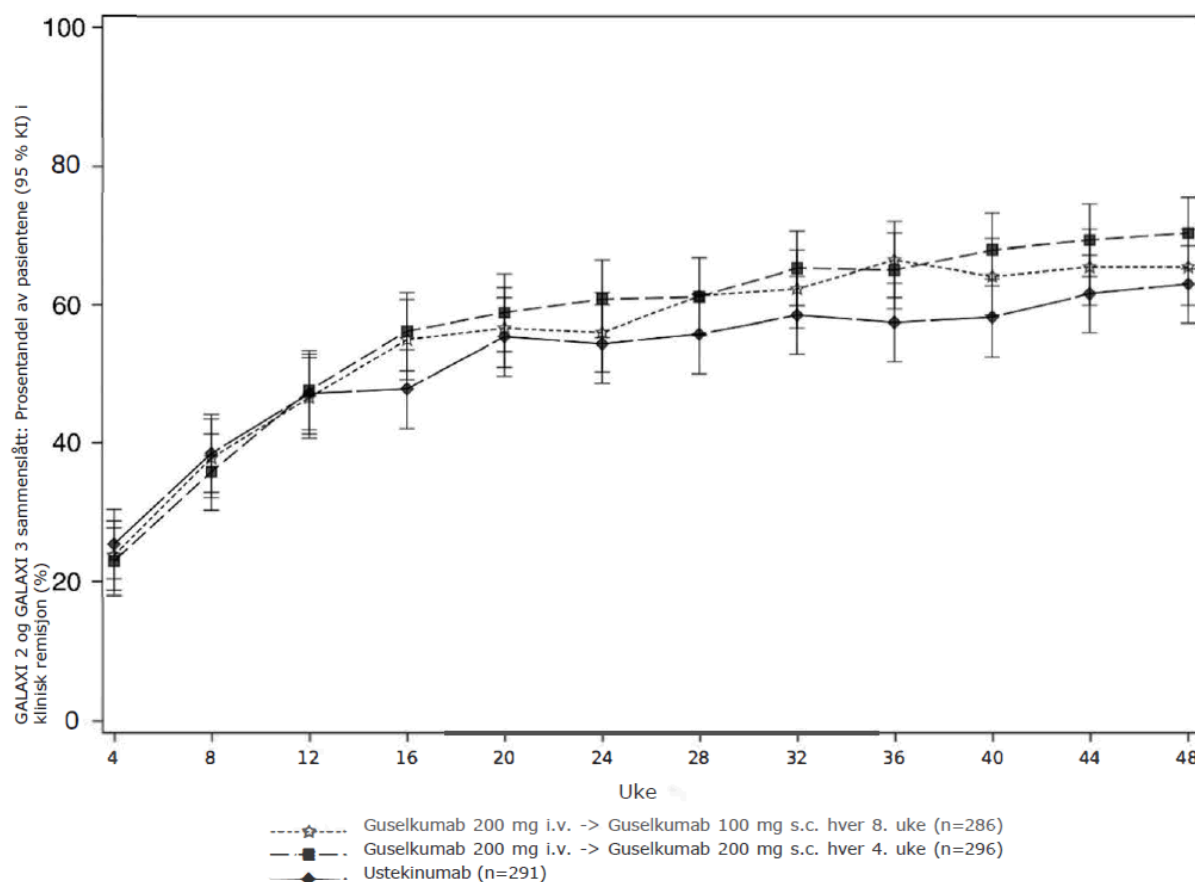
I GALAXI 2 og GALAXI 3 ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt.

I subpopulasjonsanalysen av de sammenslåtte GALAXI fase III-studiene, fikk pasienter med høy inflammasjonsbyrde etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av vedlikeholdsdoseregime med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uke. En klinisk relevant forskjell ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter med et CRP-nivå på > 5 mg/l etter fullført induksjon, for endepunktene klinisk remisjon ved uke 48 (100 mg subkutan hver 8. uke: 54,1% vs. 200 mg subkutan hver 4. uke: 71,0 %), endoskopisk respons ved uke 48 (100 mg subkutan hver 8. uke: 36,5 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uke: 50,5 %) og PRO-2-remisjon ved uke 48 (100 mg subkutan hver 8. uke: 51,8 % vs. 200 mg subkutan hver 4. uke: 61,7 %).

Klinisk remisjon over tid

CDAI-skår ble registrert ved hvert pasientbesøk. Andelen av pasienter i klinisk remisjon til og med uke 48 er presentert i figur 10.

Figur 10: Andel av pasientene i klinisk remisjon til og med uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått



Helserelatert livskvalitet

Større forbedringer fra *baseline* ble sett ved uke 12 i behandlingsgruppene med guselkumab sammenlignet med placebo for inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår. Forbedringene vedvarte til og med uke 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-studien GRAVITI ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en CDAI-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en CD (SES-CD) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom) og en gjennomsnittlig daglig SF ≥ 4 eller en gjennomsnittlig daglig AP-skår ≥ 2 .

I GRAVITI ble pasienter randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo. Alle pasientene i placebogruppen som oppfylte kriterier for redningsbehandling fikk induksjonsdoseringen med guselkumab 400 mg subkutan ved uke 16, 20 og 24 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke.

Totalt 347 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 36 år (18 til 83 år), 58,5 % var menn og 66 % hadde hvit hudfarge, 21,9 % var asiater og 2,6 % var av afrikansk opprinnelse.

I GRAVITI hadde 46,4 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, 46,4 % var naive overfor biologisk behandling og 7,2 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 29,7 % av pasientene orale kortikosteroider og 28,5 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo ved uke 12 er presentert i tabell 21.

Tabell 21: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ^a
Ko-primære effektendepunkter		
Klinisk remisjon^b ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Viktigste sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g ved uke 12		
Total populasjon	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remisjon^h ved uke 12		
Total populasjon	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan ved uke 0, uke 4 og uke 8

^b Klinisk remisjon: CDAI-skår < 150

^c p < 0,001

^d Ytterligere 8 pasienter i placebogruppen og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 400 mg subkutan var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

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

^g Klinisk respons: ≥ 100 poengs reduksjon fra *baseline* i CDAI-skår eller CDAI-skår < 150.

^h PRO-2-remisjon: gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

Klinisk remisjon ved uke 24 ble oppnådd av en signifikant større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs. 21,4 %, begge p-verdier < 0,001). Klinisk remisjon ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 60 % og 66,1 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 44,3 % og 51,3 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helserelatert livskvalitet

I GRAVITI ble klinisk relevante forbedringer observert i IBD-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår ved uke 12 og uke 24 sammenlignet med placebo.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med guselkumab i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. 100 mg ferdigfylte penner (PushPen og OnePress) er ikke undersøkt i den pediatrike populasjonen og er ikke anbefalt til bruk hos pediatrike pasienter (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Pediatrik plakkpsoriasis

Sikkerhet og effekt av guselkumab ble undersøkt i én multisenter, randomisert studie med placebo- og aktiv biologisk komparatorkontroll (PROTOSTAR) hos 120 pediatrike pasienter fra 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som var kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling og som var utilstrekkelig kontrollert med lysbehandling og/eller topiske behandlinger. PROTOSTAR ble utført i to deler. Del 1 besto av en 16 ukers randomisert periode med placebo- og aktiv komparatorkontroll etterfulgt av en periode uten kontrollgruppe med seponering og ny behandling eller oppstart av behandling med guselkumab til og med uke 52. Del 2 besto av en gruppe med åpen behandling med guselkumab til og med uke 52.

Pasienter som ble inkludert hadde en IGA-skår på ≥ 3 på en 5-poengsskala for overordnet alvorlighetsgrad av sykdom, en PASI ≥ 12 , og en minimal påvirket BSA på ≥ 10 %, og minst ett av følgende: 1) svært tykke lesjoner, 2) klinisk signifikant påvirkning på ansikt, genitalier eller hånd/fot, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % eller 5) IGA = 4. Personer med guttat, erytrodermisk eller pustuløs psoriasis ble ekskludert.

I del 1 ble 92 pasienter fra 6 til 17 år randomisert til å få subkutan injeksjon med enten guselkumab (n=41) eller placebo (n=25) ved uke 0, 4 og 12, eller en aktiv biologisk komparator (n=26) ukentlig. I del 2 ble ytterligere 28 pasienter i alderen 12 til 17 år inkludert til å få subkutan injeksjon med guselkumab ved uke 0, 4 og deretter hver 8. uke. I guselkumabgruppen fikk pasienter med kroppsvekt under 70 kg administrert 1,3 mg/kg med 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn, og pasienter med kroppsvekt på 70 kg eller mer fikk 100 mg administrert med den ferdigfylte sprøyten.

De ko-primære endepunktene var andelen av pasienter som oppnådde en PASI 75-respons og andelen av pasienter som oppnådde en IGA-skår på 0 ("symptomfri") eller 1 ("nesten symptomfri") ved uke 16. Sekundære endepunkter omfattet, men var ikke begrenset til, andelen av pasienter som oppnådde en PASI 90-respons, en IGA-skår på 0 ("symptomfri") eller en PASI 100-respons ved uke 16.

Hos de 92 pasientene i den kontrollerte delen av studien var *baseline* demografiske karakteristika sammenlignbare på tvers av behandlingsgrupper. Totalt var over 55 % menn, 85 % hvite, gjennomsnittlig kroppsvekt ca. 57,3 kg og gjennomsnittlig alder 12,9 år med 33 % av pasientene under 12 år.

Baseline sykdomskarakteristika var sammenlignbare på tvers av behandlingsgrupper med median BSA på 20 %, en median PASI-skår på ca. 17 og IGA-skår alvorlig for 20 % (placebo) og 24 % (guselkumab) av pasientene, og anamnese med psoriasisartritt hos 3,3 % av pasientene.

Hudsykdom generelt

Behandling med guselkumab medførte signifikante forbedringer i utfallsmålene for sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo ved uke 16. De viktigste effektresultatene er vist i tabell 22 nedenfor.

Tabell 22: Oppsummering av endepunkter ved uke 16 i PROTOSTAR

	Placebo (N=25)	Guselkumab (N=41)	P-verdi
IGA-skår symptomfri (0) eller nesten symptomfri (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
IGA-skår symptomfri (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
PASI 75-respondere, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
PASI 90-respondere, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
PASI 100-respondere, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Endring fra <i>baseline</i> i CDLQI, LS gjennomsnitt (95 % KI) ^a	-1,88 (-3,81, 0,05)	-7,28 (-8,87, -5,68)	< 0,001

CDLQI = *Children's Dermatology Life Quality Index*

^a LS gjennomsnitt = minste kvadraters gjennomsnitt

Etter den 16 uker lange placebokontrollerte perioden i del 1 av PROTOSTAR ble pasientene behandlet med guselkumab som oppnådde PASI 90 ved uke 16 seponert fra behandlingen. Tap av PASI 90-respons ble sett så tidlig som 12 uker etter seponering av guselkumabbehandling med median tid til tap av PASI 90-respons på ca. 24 uker. Hos pasientene behandlet med guselkumab som ikke oppnådde en PASI 90-respons ved uke 16 var 72,2 % av pasientene som fikk fortsette behandling med guselkumab i ytterligere 32 uker PASI 75-respondere ved uke 52, og 6,1 % oppnådde PASI 90-respons ved uke 52.

Hos pasienter som ble randomisert til placebo ved uke 0, som ikke oppnådde en PASI 90-respons ved uke 16 og som gikk over til guselkumab oppnådde 95,0 % og 65,0 % henholdsvis PASI 75- og PASI 90-respons ved uke 52.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon hos friske forsøkspersoner nådde guselkumab en gjennomsnittlig ($\pm$ SD) maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml omtrent 5,5 dager etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av guselkumab etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon ble anslått å være ca. 49 % hos friske forsøkspersoner.

Hos pasienter med plakkpsoriasis, etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, ble *steady-state* serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20. Ved *steady-state* var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) laveste serumkonsentrasjon av guselkumab i to fase III-studier hos pasienter med plakkpsoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml. Farmakokinetikken til guselkumab hos pasienter med psoriasisartritt var tilsvarende som hos pasienter med psoriasis. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* også ca. 1,2 mikrog/ml. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg hver 4. uke var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* ca. 3,8 mikrog/ml.

Farmakokinetikken til guselkumab var lignende hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Etter det anbefalte intravenøse induksjonsdoseregimet med guselkumab 200 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 på 68,27 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 70,5 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom.

Etter det anbefalte subkutane induksjonsdoseregimet med guselkumab 400 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 anslått å være 28,8 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 27,7 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom. Total systemisk eksponering (AUC) etter det anbefalte induksjonsdoseregimet var tilsvarende etter subkutan og intravenøs induksjon.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,4 mikrog/ml og 10,7 mikrog/ml.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med Crohns sykdom, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,2 mikrog/ml og 10,1 mikrog/ml.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i terminalfasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var ca. 7 til 10 liter på tvers av studier.

Biotransformasjon

Den eksakte metabolismeveien til guselkumab har ikke blitt fastslått. Som humant IgG mAb, forventes guselkumab å nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk clearance (CL) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var 0,288 til 0,479 liter/døgn på tvers av studier. Gjennomsnittlig halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dager hos friske forsøkspersoner, ca. 15 til 18 dager hos pasienter med plakkpsoriasis på tvers av studier og ca. 17 dager hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig bruk av NSAID, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD som MTX, ikke påvirker clearance av guselkumab.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av guselkumab (C_{max} og AUC) økte omtrent doseproporsjonalt etter en subkutan enkeltinjeksjon ved doser fra 10 mg til 300 mg hos friske forsøkspersoner eller pasienter med plakkpsoriasis. Serumkonsentrasjonen av guselkumab var omtrent doseproporsjonal etter intravenøs administrering hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Pediatrisk populasjon

Ved *Steady-state* ble laveste serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20 hos pediatriske pasienter fra 6 til 17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, behandlet med guselkumab subkutan injeksjon ved bruk av 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn eller 100 mg ferdigfylt sprøyte (se pkt. 4.2), og var innenfor området av det som ble observert hos voksne.

Det anbefalte doseringsregimet resulterer i lignende forventet serumeksponering av guselkumab hos pediatriske pasienter med plakkpsoriasis sammenlignet med voksne i alle kroppsvektområder.

Eldre pasienter

Ingen spesifikke studier er utført med eldre pasienter. Av de 1 384 plakkpsoriasispatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var 70 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 4 pasienter som var 75 år eller eldre. Av de 746 psoriasisartrittpatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier, var totalt 38 pasienter 65 år eller eldre, og ingen pasienter var 75 år eller eldre. Av de 859 pasientene med ulcerøs kolitt eksponert for guselkumab i kliniske fase II/III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 52 pasienter 65 år eller eldre, og 9 pasienter var 75 år eller eldre. Av de 1 009 pasientene med Crohns sykdom eksponert for guselkumab i kliniske fase III-

studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 39 pasienter 65 år eller eldre, og 5 pasienter var 75 år eller eldre.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom indikerte ingen åpenbare endringer i CL/F-estimat hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, noe som indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å fastslå effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til guselkumab. Nyreeliminering av intakt guselkumab, et IgG mAb, forventes å være liten og av liten betydning. Tilsvarende forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke clearance av guselkumab da IgG mAbs hovedsakelig elimineres ved intracellulær katabolisme. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hadde kreatininclearance eller leverfunksjon ingen relevant effekt på clearance av guselkumab.

Kroppsvekt

Clearance og distribusjonsvolumet av guselkumab øker med økende kroppsvekt, men observerte kliniske studiedata indikerer at dosejustering for kroppsvekt ikke er nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksitet eller pre- og postnatal utvikling.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ble guselkumab godt tolerert ved intravenøs og subkutan administrering. En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper ga eksponerings (AUC)-verdier som var minst 23 ganger maksimal klinisk eksponering etter en dose på 200 mg gitt intravenøst. Det ble heller ikke registrert ugunstig immuntoksitet eller kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske effekter ved gjennomføring av toksisitetstester ved gjentatt dosering eller i en målrettet studie av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper.

Ingen preneoplastiske forandringer ble observert ved histopatologiske undersøkelser av dyr behandlet i inntil 24 uker, eller etter en 12 ukers utvaskingsperiode hvor virkestoffet kunne påvises i serum.

Ingen mutagenitets- eller karsinogenitetsstudier er utført med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i melk fra cynomolgusaper målt på dag 28 postnatalt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte med propp av brombutylgummi, i en ferdigfylt penn med en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.

Tremfya er tilgjengelig i en pakning inneholdende én ferdigfylt penn og en multipakning inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

1 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte med propp av brombutylgummi, i en ferdigfylt penn med en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.

Tremfya er tilgjengelig i en pakning inneholdende én ferdigfylt penn og en multipakning inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

La OnePress ferdigfylt penn eller PushPen ferdigfylt penn ligge i ytterkartongen etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før Tremfya injiseres. De ferdigfylte pennene skal ikke ristes.

Før bruk anbefales en visuell inspeksjon av de ferdigfylte pennene. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler. Tremfya skal ikke brukes dersom oppløsningen er blakket eller misfarget eller inneholder store partikler.

Hver pakning leveres med en "Bruksanvisning" som i detalj beskriver klargjøring og bruk av de ferdigfylte pennene.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
EU/1/17/1234/002 1 ferdigfylt penn

EU/1/17/1234/003 2 ferdigfylte penner

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

EU/1/17/1234/010 1 ferdigfylt penn

EU/1/17/1234/011 2 ferdigfylte penner

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2017

Dato for siste fornyelse: 15. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml oppløsning.

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml oppløsning.

Guselkumab er et fullstendig humant immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte sprøyte/ ferdigfylte penn som tilsvarer 0,5 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske)

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske) i ferdigfylt penn (PushPen)

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler, med tilsett pH på 5,8 og osmolaritet på ca. 367,5 mOsm/liter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ulcerøs kolitt

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

Crohns sykdom

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander hvor det er indisert.

Dosering

Ulcerøs kolitt

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- eller
- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes en vedlikeholdsdose på 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). For 100 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Crohns sykdom

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- eller
- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes et vedlikeholdsdoseregime med 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). For 100 mg dose, se preparatomtalen for Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig. Deretter skal doseringen gjenopptas til vanlig planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Det er begrenset informasjon om pasienter ≥ 65 år og svært begrenset informasjon om pasienter ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tremfya er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Disse tilstandene forventes vanligvis ikke å ha noen signifikant effekt på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer, og ingen dosejustering anses som nødvendig. For ytterligere informasjon om eliminering av guselkumab, se pkt. 5.2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tremfya hos barn og ungdom under 18 år med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk. Injeksjonssteder omfatter abdomen, lår og baksiden av overarm. Tremfya skal ikke injiseres i områder hvor huden har blåmerker, er øm, rød, hard, tykk eller skjellende.

Etter grundig opplæring i subkutan injeksjonsteknikk kan pasienter injisere Tremfya dersom en lege finner dette aktuelt. Legen skal imidlertid sørge for nødvendig medisinsk oppfølging av pasientene. Pasientene skal instrueres om å injisere hele mengden av oppløsning i henhold til 'Bruksanvisningen' som ligger i esken.

For instruksjoner om tilberedning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante, aktive infeksjoner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Guselkumab kan øke risikoen for infeksjon. Behandling skal ikke innledes hos pasienter med klinisk relevant, aktiv infeksjon før infeksjonen opphører eller er tilstrekkelig behandlet.

Pasienter som behandles med guselkumab, skal instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer på kronisk eller akutt infeksjon av klinisk relevans. Dersom en pasient får en klinisk relevant eller alvorlig infeksjon eller ikke responderer på standardbehandling, skal pasienten overvåkes nøye, og behandling skal seponeres til infeksjonen opphører.

Tuberkuloseutredning før behandling

Før oppstart av behandling skal pasienter utredes for tuberkuloseinfeksjon. Pasienter som får guselkumab, skal overvåkes for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling. Behandling mot tuberkulose skal overveies før oppstart av behandling hos pasienter med en anamnese med latent eller aktiv tuberkulose, hvor en adekvat behandlingskur ikke kan bekreftes.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Noen alvorlige overfølsomhetsreaksjoner oppsto flere dager etter behandling med

guselkumab, inkludert tilfeller med urtikaria og dyspné. Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal administrering av guselkumab avbrytes umiddelbart og relevant behandling startes.

Økning av levertransaminase

I kliniske studier av psoriasisartritt ble det observert økt forekomst av leverenzymøkninger hos pasienter behandlet med guselkumab hver 4. uke, sammenlignet med pasienter behandlet med guselkumab hver 8. uke eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved forskrivning av guselkumab hver 4. uke ved psoriasisartritt anbefales vurdering av leverenzym ved *baseline* og deretter i henhold til standard pasientbehandling. Ved økninger i alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT] og mistanke om legemiddelindusert leverskade, skal behandling avbrytes midlertidig til diagnosen er utelukket.

Immuniseringer

Før oppstart av behandling bør fullføring av alle relevante immuniseringer overveies i henhold til gjeldende immuniseringsretningslinjer. Levende vaksiner skal ikke brukes hos pasienter som behandles med guselkumab. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende respons på levende eller inaktive vaksiner.

Behandling bør unngås i minst 12 uker etter siste dose før vaksiner med levende virus eller levende bakterier, og kan gjenopptas tidligst 2 uker etter vaksiner. Forskrivende leger bør sjekke preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning vedrørende samtidig bruk av immunsuppressiva etter vaksiner.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 (E 433) i hver ferdigfylte sprøyte/ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med CYP450-substrater

I en fase I-studie med pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, var endringer i systemisk eksponering (C_{max} og AUC_{inf}) av midazolam, S-warfarin, omeprazol, deksametozon og koffein etter en enkeltdose guselkumab ikke klinisk signifikante, noe som indikerer at interaksjoner mellom guselkumab og substrater for ulike CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) er lite sannsynlige. Det er ikke behov for dosejustering ved samtidig administrering av guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller lysbehandling

Sikkerhet og effekt av guselkumab i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske legemidler og lysbehandling har ikke blitt undersøkt i psoriasisstudier. I studier på psoriasisartritt så ikke samtidig bruk av metotreksat (MTX) ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

I studier på ulcerøs kolitt og Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunmodulerende legemidler (f.eks. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling og i minst 12 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av guselkumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tremfya under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om guselkumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk de første dagene etter fødsel, og faller til lave konsentrasjoner kort tid etterpå. Dermed kan en risiko for spedbarn som ammes ikke utelukkes i denne perioden. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om amming skal opphøre eller om behandling med Tremfya skal avstås fra. Se pkt. 5.3 for informasjon om utskillelse av guselkumab i melk hos dyr (cynomolgusaper).

Fertilitet

Effekten av guselkumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tremfya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var luftveisinfeksjoner (ca. 8 % av pasientene i studier av ulcerøs kolitt, 11 % av pasientene i studier med Crohns sykdom og 15 % av pasientene i de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt).

Den overordnede sikkerhetsprofilen hos pasienter behandlet med Tremfya er tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en liste over bivirkninger ved psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i kliniske studier samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklasser og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner
	Mindre vanlige	Herpes simplex-infeksjoner
	Mindre vanlige	Tineainfeksjoner
	Mindre vanlige	Gastroenteritt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Økt transaminaser
	Mindre vanlige	Nøytrofiltall redusert

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*Økt transaminaser*

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningene for økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzym, økt transaminaser, unormale leverfunksjonsprøver, hypertransaminasemi) i gruppene behandlet med guselkumab (henholdsvis 8,6 % og 8,3 % ved 100 mg subkutan dosering hver 4. uke og hver 8. uke) enn i placebogruppen (4,6 %). Det første året ble bivirkningene for økte transaminaser (som ovenfor) rapportert hos 12,9 % og 11,7 % av pasientene i gruppene med dosering henholdsvis hver 4. uke og hver 8. uke.

Basert på laboratorieevaluering var de fleste transaminaseøkningene (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre normalgrense (ULN). Transaminaseøkninger fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN hadde lav frekvens, og forekom oftere i gruppen med guselkumab hver 4. uke sammenlignet med gruppen med guselkumab hver 8. uke (tabell 2). Et tilsvarende frekvensmønster etter alvorlighetsgrad og behandlingsgruppe ble observert frem til slutten av den 2-årige kliniske fase III-studien av psoriasisartritt.

Tabell 2: Frekvens av pasienter med transaminaseøkninger etter *baseline* i to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt

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

^a placebokontrollert periode.

^b pasienter randomisert til placebo ved *baseline* som gikk over til guselkumab er ikke inkludert.

^c antall pasienter med minst én vurdering etter *baseline* for den spesifikke laboratorieprøven innenfor tidsperioden.

I de kliniske psoriasisstudiene var frekvensen av transaminaseøkninger (ALAT og ASAT) det første året med guselkumab dosert hver 8. uke tilsvarende det som ble observert med guselkumab dosert hver 8. uke i de kliniske studiene av psoriasisartritt. I løpet av 5 år økte ikke insidensen av transaminaseøkning årlig ved guselkumabbehandling. De fleste transaminaseøkningene var ≤ 3 x ULN.

Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte induksjonsperioden (uke 0-12) rapportert om hyppigere bivirkninger av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser og økt leverfunksjonsprøver) i gruppene behandlet med guselkumab (1,7 % av pasientene) enn i placebogruppen (0,6 % av pasientene). I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert om bivirkningene av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser, unormal leverfunksjon og økt leverfunksjonsprøver) hos 3,4 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,1 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 2,4 % i placebogruppen.

Basert på laboratorie vurdering i sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom, var frekvensen av ALAT- eller ASAT-økninger lavere enn den observert i de kliniske fase III-studiene av psoriasisartritt. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden (uke 12) rapportert økninger i ALAT (< 1 % av pasientene) og ASAT (< 1 % av pasientene) ≥ 3 x ULN hos pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert ALAT- og/eller ASAT-økninger ≥ 3 x ULN hos 2,7 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 2,6 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 1,9 % i placebogruppen. Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

Redusert nøytrofiltall

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningen redusert nøytrofiltall i gruppene behandlet med guselkumab (0,9 %) enn i placebogruppen (0 %). Det første året ble bivirkningen redusert nøytrofiltall rapportert hos 0,9 % av pasientene som ble behandlet med guselkumab. I de fleste tilfeller var reduksjonen i nøytrofiltall i blod mild, forbigående, ikke forbundet med infeksjon og medførte ikke seponering av behandlingen.

Gastroenteritt

I den placebokontrollerte perioden i to kliniske fase III-studier av psoriasis oppsto gastroenteritt hyppigere i gruppen behandlet med guselkumab (1,1 %) enn i placebogruppen (0,7 %). Frem til og med uke 264 rapporterte 5,8 % av pasientene behandlet med guselkumab gastroenteritt. Bivirkningen gastroenteritt var ikke alvorlig og medførte ikke seponering av guselkumab frem til og med uke 264. Gastroenterittforekomst observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden var tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Frem til og med uke 48 i to kliniske fase III-studier av psoriasis var 0,7 % av injeksjonene med guselkumab og 0,3 % av placeboinjeksjonene forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Frem til og med uke 264 var 0,4 % av injeksjonene med guselkumab forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var generelt av mild til moderat alvorlighetsgrad; ingen var alvorlige bivirkninger og én medførte seponering av guselkumab.

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt var antall pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 24, lavt og litt høyere i guselkumabgruppene enn i placebogruppen; 5 (1,3 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 8. uke, 4 (1,1 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 4. uke og 1 (0,3 %) pasient i placebogruppen. Én pasient seponerte guselkumab på grunn av en reaksjon på injeksjonsstedet i den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasisartritt. Det første året var andelen pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet 1,6 % og 2,4 % i gruppene med guselkumab henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke. Generelt var forekomsten av injeksjoner forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

I den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt, var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet fra guselkumab frem til og med uke 44, 7,9 % (2,5 % av injeksjonene) i gruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke (guselkumab 200 mg ble administrert som to 100 mg injeksjoner i den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt) og ingen reaksjoner på injeksjonsstedet i gruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde og ingen var alvorlige.

I de kliniske fase II- og fase III-studiene av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 4,1 % (0,8 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 1,4 % (0,6 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. Generelt var reaksjoner på injeksjonsstedet milde, ingen var alvorlige.

I en klinisk fase III-studie av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 7 % (1,3 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,3 % (0,7 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, ingen var alvorlige.

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til guselkumab ble evaluert ved hjelp av et sensitivt og legemiddeltolerant immunoassay.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med psoriasis og psoriasisartritt utviklet 5 % (n=145) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 52 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 8 % (n=12) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,4 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte fase III-analyser hos pasienter med psoriasis, utviklet ca. 15 % av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 264 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 5 % antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,76 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 12 % (n=58) av pasientene behandlet med guselkumab i inntil 56 uker antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 16 % (n=9) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 2 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 24 hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med subkutan injeksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 5 % (n=30) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 7 % (n=2) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,3 % av pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med subkutan induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant disse pasientene hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser av guselkumab på inntil 1 200 mg samt subkutane doser på inntil 400 mg ved ett enkelt doseringsbesøk har blitt administrert i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal administreres omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff (mAb) som bindes selektivt til interleukin 23 (IL-23)-proteinet med høy spesifisitet og affinitet via det antigenbindende setet. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Guselkumab hemmer IL-23-avhengig celledisignalisering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor.

IL-23-nivået er forhøyet i huden hos pasienter med plakkpsoriasis. Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom er IL-23-nivået forhøyet i kolonvevet. I *in vitro*-modeller er guselkumab vist å hemme bioaktiviteten til IL-23 ved å blokkere dets interaksjon med IL-23-reseptoren på celleoverflaten, og dermed blokkere IL-23-medierte signalformidling, aktivering og cytokinkaskader. Guselkumab utøver kliniske effekter ved plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved blokkering av IL-23-cytokinkaskaden.

Myeloidceller som uttrykker Fc-gammareseptor 1 (CD64) er vist å være en hovedkilde til IL-23 i inflammet vev ved psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Guselkumab er vist å blokkere IL-23 og binder til CD64 *in vitro*. Disse resultatene indikerer at guselkumab kan nøytralisere IL-23 på den cellulære kilden til inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I en fase I-studie medførte behandling med guselkumab redusert ekspresjon av IL-23/Th17-kaskadegener og psoriasisrelaterte genekspresjonsprofiler, vist ved analyse av mRNA fra hudbiopsier fra lesjoner hos pasienter med plakkpsoriasis ved uke 12 sammenlignet med *baseline*. I den samme fase I-studien medførte behandling med guselkumab forbedring av histologiske mål for psoriasis ved uke 12, inkludert reduksjon av epidermal tykkelse og T-celletekthet. I tillegg ble det observert redusert serumnivå av IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier av plakkpsoriasis. Disse resultatene samsvarer med den kliniske effekten observert ved behandling med guselkumab ved plakkpsoriasis.

Hos pasienter med psoriasisartritt i fase III-studier var serumnivået av akutfaseproteinene C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6, og Th17-effektorcytokinene IL-17A, IL-17F og IL-22, forhøyet ved *baseline*. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene innen 4 uker etter behandlingsstart. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene ytterligere frem til uke 24 sammenlignet med *baseline* og også sammenlignet med placebo.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom medførte behandling med guselkumab til reduserte nivåer av inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, til og med induksjonsuke 12, som vedvarte gjennom ett års vedlikeholdsbehandling. Serumproteinnivåer av IL-17A, IL-22 og IFN γ ble redusert så tidlig som ved uke 4, og fortsatte å synke til og med induksjonsuke 12. Guselkumab reduserte også RNA-nivået av IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier fra kolonslimhinnen ved uke 12.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (QUASAR intravenøs induksjonsstudie, QUASAR vedlikeholdsstudie og ASTRO subkutan induksjonsstudie) hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), en januskinase (JAK)-hemmer, og/eller sfingosin-1-fosfatreseptormodulatorer (S1PRM) som kun gjelder for ASTRO. I tillegg ble effekt og sikkerhet av guselkumab evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, induksjonsdosefinnende

fase IIb-studie (QUASAR induksjonsdosefinnende studie) som inkluderte en tilsvarende pasientpopulasjon med ulcerøs kolitt som fase III-induksjonsstudien.

Sykdomsaktivitet ble vurdert ved modifisert Mayo-skår (mMS), en 3-komponents Mayo-skår (0-9) bestående av summen av følgende delskårer (0 til 3 for hver delskår): avføringsfrekvens (SFS), rektalblødning (RBS) og funn ved sentral vurdering av endoskopi (ES). Moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt ble definert som en mMS på mellom 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (definert som uttalt erytem, fravær av vaskulært mønster, skjørhet og/eller erosjoner) eller en ES på 3 (definert som spontan blødning og ulcerasjon).

Induksjonsstudie: QUASAR IS

I induksjonsstudien QUASAR IS ble pasienter randomisert i forholdet 3:2 til å få enten guselkumab 200 mg eller placebo ved intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Totalt 701 pasienter ble evaluert. Ved *baseline* var median mMS 7, 35,5 % av pasientene hadde *baseline* mMS på 5 til 6 og 64,5 % hadde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % av pasientene hadde en *baseline* ES på 3. Median alder var 39 år (18 til 79 år), 43,1 % var kvinner og 72,5 % hadde hvit hudfarge, 21,4 % var asiater og 1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved *baseline* fikk 72,5 % av pasientene aminosalisylater, 20,8 % av pasientene fikk immunmodulerende midler (MTX, 6-MP eller AZA) og 43,1 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger eller JAK-hemmere var ikke tillatt.

Totalt 49,1 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling og/eller JAK-hemmer. Av disse pasientene hadde 87,5 %, 54,1 % og 18 % tidligere hatt behandlingssvikt med henholdsvis en TNF-hemmer, vedolizumab eller en JAK-hemmer, og 47,4 % hadde hatt behandlingssvikt med 2 eller flere av disse behandlingene. Totalt 48,4 % av pasientene var naive overfor biologisk behandling og JAK-hemmer, og 2,6 % hadde tidligere mottatt men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon som definert av mMS ved uke 12. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 3).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 12 i gruppen behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabell 3: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ^a %	Behandlingsforskjell (95 % KI)
Klinisk remisjon^b			
Total populasjon	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remisjon^f			
Total populasjon	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk tilheling^g			
Total populasjon	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c

Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Total populasjon	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilhelingⁱ			
Total populasjon	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatiguerespons^j			
Total populasjon	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remisjon^k			
Total populasjon	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som en intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^c $p < 0,001$, justert behandlingsskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode (justert for stratifiseringsfaktorer: status for biologisk og/eller JAK-hemmer behandlingssvikt og samtidig bruk av kortikosteroider ved *baseline*).

^d Ytterligere 7 pasienter i placebogruppen og 11 pasienter i guselkumab gruppen var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.

^f En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.

^g En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^h Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.

^j Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra *baseline* som anses som klinisk relevant.

^k Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR induksjonsdosefinnende studie inkluderte også 48 pasienter med en *baseline* mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos pasienter med en *baseline* mMS på 4 var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 12, sammenfallende med den totale populasjonen med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt.

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab og reduksjonen fortsatte til og med uke 12.

Vedlikeholdsstudie: QUASAR MS

QUASAR MS evaluerte 568 pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. I QUASAR MS ble disse pasientene randomisert til å få et subkutan vedlikeholdsregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uke, guselkumab 200 mg hver 4. uke eller placebo i 44 uker.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon definert ved mMS ved uke 44. Sekundære endepunkter ved uke 44 omfattet, men var ikke begrenset til, symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, kortikosteroidfri klinisk remisjon, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 4).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab sammenlignet med placebo.

Tabell 4: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^c					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remisjon ^h					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon ⁱ					
Total populasjon ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk tilheling ^j					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)

Histologisk endoskopisk slimhinnetilheling^k					
Total populasjon ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Total populasjon ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Opprettholdt klinisk remisjon ved uke 44 hos pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter induksjon					
Total populasjon ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^r	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Total populasjon ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatiguerespons^o					
Total populasjon ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remisjon^p					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

-
- ^a Guselkumab 100 mg som en subkutan injeksjon hver 8. uke etter induksjonsregimet.
 - ^b Guselkumab 200 mg som en subkutan injeksjon hver 4. uke etter induksjonsregimet.
 - ^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
 - ^d Pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
 - ^e $p < 0,001$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
 - ^f Ytterligere 7 pasienter i placebogruppen, 6 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 6 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.
 - ^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.
 - ^h En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.
 - ⁱ Ikke behov for behandling med kortikosteroider i minst 8 uker før uke 44 og oppfyller også kriteriene for klinisk remisjon ved uke 44.
 - ^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
 - ^k En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.
 - ^l Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.
 - ^m $p < 0,01$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
 - ⁿ En delskår for endoskopi på 0.
 - ^o Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra induksjonsbaseline som anses som klinisk relevant.
 - ^p Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .
 - ^q Pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
 - ^r Ytterligere 3 pasienter i placebogruppen, 3 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 3 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

I QUASAR IS og QUASAR MS ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt og tidligere behandling med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

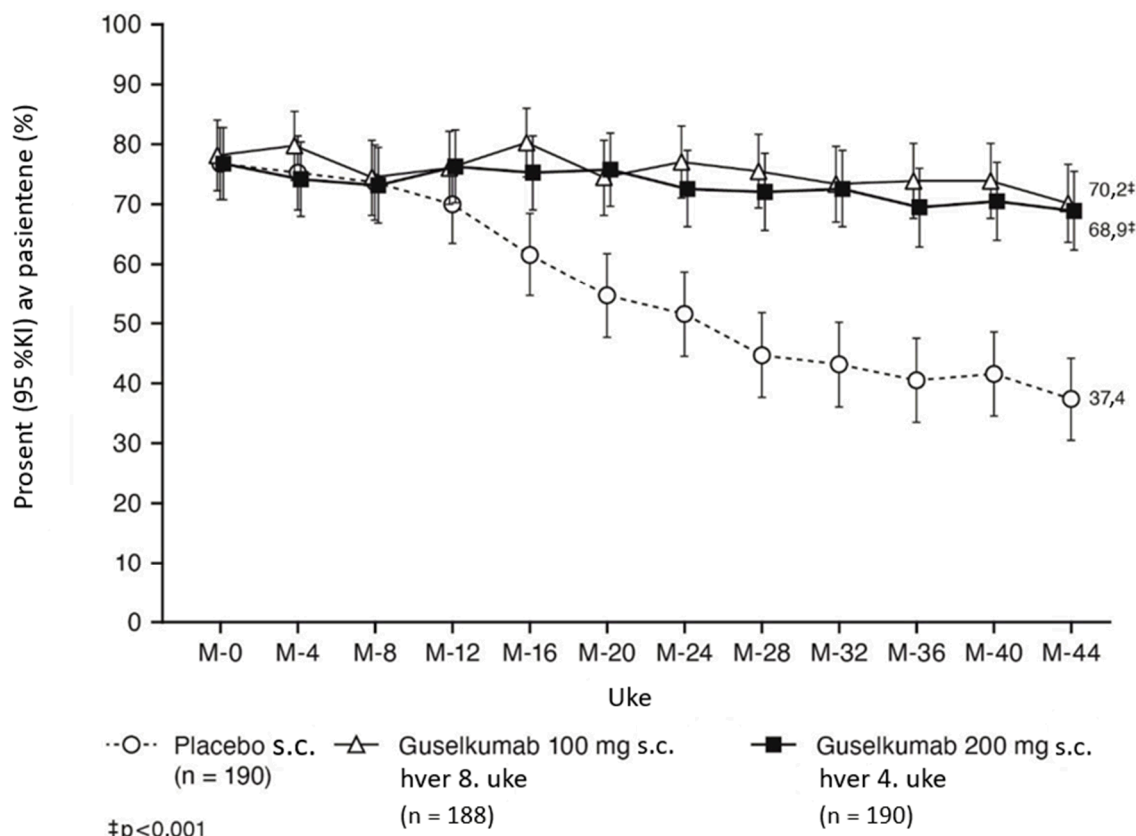
I QUASAR MS fikk pasienter med høy inflammatorisk belastning etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutan hver 8. uke. Klinisk relevante numeriske forskjeller på > 15 % ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter som hadde et CRP nivå på > 3 mg/l etter fullført induksjonsdosering for følgende endepunkter ved uke 44: klinisk remisjon (48 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), opprettholdt klinisk remisjon (88 % 200 mg hver 4. uke vs. 50 % 100 mg hver 8. uke), kortikosteroidfri klinisk remisjon (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), endoskopisk tilheling (52 % 200 mg hver 4. uke vs. 35 % 100 mg hver 8. uke) og histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 29 % 100 mg hver 8. uke).

QUASAR MS inkluderte 31 pasienter med en induksjonsbaseline mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. Hos disse pasientene var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 44, sammenfallende med den totale populasjonen.

Symptomatisk remisjon over tid

I QUASAR MS vedvarte symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0, til og med uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab, mens en reduksjon ble observert i placebogruppen (figur 1):

Figur 1: Andel av pasientene i symptomatisk remisjon til og med uke 44 i QUASAR MS



Uke 24-respondere på forlenget behandling med guselkumab

Pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, fikk guselkumab 200 mg subkutant ved uke 12, 16 og 20. I QUASAR IS var det 66/120 (55 %) pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, som oppnådde klinisk respons ved uke 24. Uke 24-respondere på guselkumab ble inkludert i QUASAR MS og fikk guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke. Ved uke 44 i QUASAR MS hadde 83/123 (67 %) av disse pasientene opprettholdt klinisk respons og 37/123 (30 %) oppnådde klinisk remisjon.

Gjenopprettet effekt etter tap av respons på guselkumab

Nitten pasienter som fikk guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke opplevde et første tap av respons (10 %) mellom uke 8 og 32 i QUASAR MS, fikk blindet dosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uke, og 11 av disse pasientene (58 %) oppnådde symptomatisk respons og 5 pasienter (26 %) oppnådde symptomatisk remisjon etter 12 uker.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ble definert som en Geboes histologisk skår ≤ 2 B.0 (fravær av nøytrofiler i slimhinner [både lamina propria og epitel], ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem). I QUASAR IS ble histologisk remisjon ved uke 12 oppnådd hos 40 % av pasientene behandlet med guselkumab og 19 % av pasientene i placebogruppen. I QUASAR MS ble histologisk remisjon ved uke 44 oppnådd hos 59 % og 61 % av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 27 % av pasientene i placebogruppen.

Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinner ble definert som en ES på 0. I QUASAR IS ble endoskopisk normalisering ved uke 12 oppnådd hos 15 % av pasientene behandlet med guselkumab og 5 % av pasientene i placebogruppen.

Sammensatt histologisk-endoskopisk slimhinneresultat

Kombinert symptomatisk remisjon, endoskopisk normalisering, histologisk remisjon og fekalt kalprotektin ≤ 250 mg/kg ved uke 44 ble oppnådd av en større andel av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helserelatert livskvalitet

Ved uke 12 i QUASAR IS hadde pasienter som fikk guselkumab større og klinisk relevante forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebo i inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår og alle IBDQ domeneskårer (mage- og tarmsymptomer, inkludert abdominalsmerter og hyppig avføringsbehov, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon). Disse forbedringene vedvarte hos pasienter behandlet med guselkumab i QUASAR MS til og med uke 44.

Sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt

Frem til og med uke 12 i QUASAR IS, var det en lavere andel pasienter med sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt i gruppen med guselkumab sammenlignet med placebo (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO ble pasientene randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo.

Totalt 418 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 40 år (18 til 80 år), 38,8 % var kvinner og 64,6 % hadde hvit hudfarge, 28,9 % var asiater og 3,1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (opptil 20 mg/dag prednison eller tilsvarende). Ved baseline fikk 77,3 % av pasientene aminosalisylater, 20,1 % av pasientene fikk immunmodulerende midler og 32,8 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger, JAK-hemmere eller S1PRM-er var ikke tillatt. Totalt 40,2 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, JAK-hemmer og/eller S1PRM, 58,1 % var naive overfor biologisk behandling, JAK-hemmer og S1PRM, og 1,7 % hadde tidligere mottatt, men ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

I ASTRO var det primære endepunktet klinisk remisjon ved uke 12 som definert av mMS. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons og histologisk endoskopisk slimhinnetilheling (se tabell 5). Sekundære endepunkter ved uke 24 omfattet klinisk remisjon og endoskopisk tilheling (se tabell 6).

Tabell 5: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg subkutan induksjon ^a %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^b
Klinisk remisjon^c			
Total populasjon	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatisk remisjon^d			
Total populasjon	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)

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

^a Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b Den justerte behandlingsforskjellen og KI var basert på vanlig risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektorer og Sato-variansestimator. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, en delskår for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen og 3 pasienter i gruppen med guselkumab var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

ⁱ Reduksjon fra *baseline* i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet og Geboes-skår på $\leq 3,1$ (indikerer nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av kryptene, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulæsjonsvev)

Tabell 6: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 24 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^d					
Total populasjon	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk, JAK- hemmer og S1PRM ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)

Endoskopisk tilheling ^h					
Total populasjon	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^c	33 % (23 %, 42 %) ^c
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg s.c. injeksjon hver 8. uke.

^b Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg s.c. injeksjon hver 4. uke.

^c Den justerte behandlingsforskjellen og KI var basert på felles risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektor og Sato-variansestimater. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen, 1 pasient i gruppen med guselkumab 100 mg og 2 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

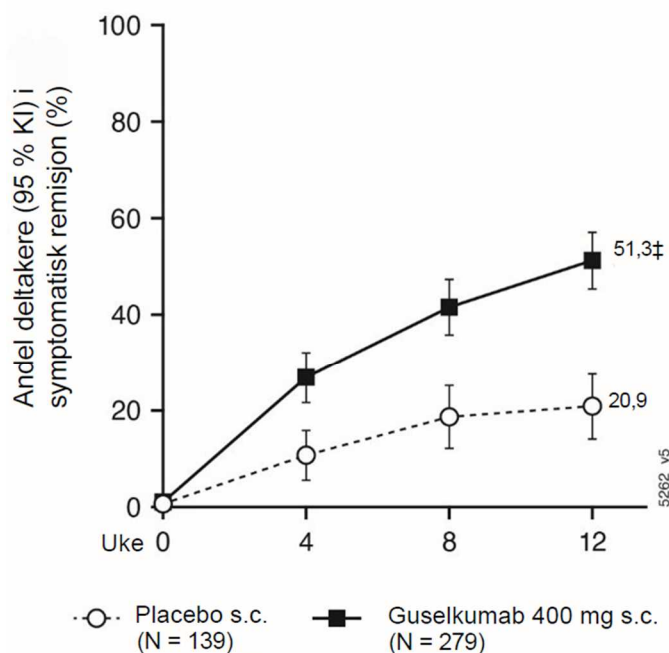
^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

Symptomatisk remisjon over tid

I ASTRO, med symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra baseline, og en delskår for rektalblødning på 0 observert til og med uke 12, oppnådde en større andel pasienter i behandlingsgruppene med guselkumab symptomatisk remisjon sammenlignet med placebogruppen (figur 2):

Figur 2: Andel av pasienter i symptomatisk remisjon til og med uke 12 i ASTRO



† $p < 0,001$

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ved uke 12 ble oppnådd hos 44 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon, sammenlignet med 20 % av pasientene på placebo.

Endoskopisk normalisering ved uke 24 ble oppnådd hos 21 % og 26 % av pasientene behandlet med henholdsvis guselkumab 400 mg subkutan induksjon, etterfulgt av guselkumab 100 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 16, og deretter hver 8. uke, eller guselkumab 200 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 12, og deretter hver 4. uke, sammenlignet med 4 % av pasientene på placebo.

Abdominal smerter og hyppig avføringsbehov

En større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon sammenlignet med placebo hadde ingen abdominalsmerter (56 % vs. 31 %) og ingen hyppig avføringsbehov (49 % vs. 24 %) ved uke 12.

Helserelatert livskvalitet

Sykdomsspesifikk helserelatert livskvalitet ble målt med IBDQ. En større andel av pasientene i den kombinerte gruppen som fikk 400 mg guselkumab subkutant (61 %) oppnådde IBDQ-remisjon ved uke 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre kliniske fase III-studier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten orale kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab): to identisk designede 48 ukers multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppestudier med placebo- og aktiv kontroll (ustekinumab) (GALAXI 2 og GALAXI 3) og én 24 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier hadde et design med behandling gjennom hele studien: pasienter randomisert til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) fortsatte med denne behandlingstildelingen så lenge studien varte.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studiene GALAXI 2 og GALAXI 3 ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en SES-CD (*Simple Endoscopic Score for CD*) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom). Tilleggsriterier for GALAXI 2/3 inkluderte en gjennomsnittlig daglig avføringsfrekvens (SF) > 3 eller gjennomsnittlig daglig abdominalsmerter (AP)-skår > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studiene ble pasienter randomisert i forholdet 2:2:2:1 til å få guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller ustekinumab ca. 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller placebo. Placebo ikke-responsdere fikk ustekinumab med oppstart i uke 12.

Totalt 1 021 pasienter ble evaluert i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Median alder var 34 år (18 til 83 år), 57,6 % var menn og 74,3 % hadde hvit hudfarge, 21,3 % var asiater og 1,5 % var av afrikansk opprinnelse.

I GALAXI 2 hadde 52,8 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,9 % var naive overfor biologisk behandling og 5,3 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 37,4 % av pasientene orale kortikosteroider og 29,9 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

I GALAXI 3 hadde 51,9 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,3 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,5 % var naive overfor biologisk behandling og 6,6 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 36,1 % av pasientene orale kortikosteroider og 30,2 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er presentert i tabell 7 (uke 12) og 8 (uke 48). Resultatene for de viktigste sekundære endepunktene i uke 48 sammenlignet med ustekinumab er presentert i tabell 9 og 10.

Tabell 7: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %
Ko-primære effektendepunkter				
Klinisk remisjon^b ved uke 12				
Total populasjon	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 12				
Total populasjon	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Viktigste sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remisjon^f ved uke 12				
Total populasjon	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatiguerespons^g ved uke 12				
Total populasjon	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 12				
Total populasjon	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 – To behandlingsgrupper med guselkumab ble kombinert i denne kolonnen da pasientene fikk det samme intravenøse induksjonsdoseregimet før uke 12.
- ^b Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150.
- ^c Ytterligere 9 pasienter i placebogruppen og 38 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg intravenøst var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling.
- ^d Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab) ved Crohns sykdom.
- ^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.
- ^g Fatiguerespons er definert som forbedring på ≥ 7 poeng i *PROMIS-Fatigue Short form 7a*.
- ^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabell 8: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^c ved uke 48^f						
Total populasjon	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d ved uke 48^f						
Total populasjon	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.
- ^d Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltakere som oppfylte kriterier for utilstrekkelig respons ved uke 12 ble ansett som ikke-respondere ved uke 48, uavhengig av behandlingsgruppe.

Tabell 9: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48						
Total populasjon	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 48^l						
Total populasjon	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)

Endoskopisk remisjon^f ved uke 48						
Total populasjon	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remisjon^g ved uke 48						
Total populasjon	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^h ved uke 48^l						
Total populasjon	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remisjonⁱ ved uke 48						
Total populasjon	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remisjon^j ved uke 48						
Total populasjon	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^f Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

^g Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remisjon er definert som CDAI < 150 ved $\geq 80\%$ av alle besøk mellom uke 12 og uke 48 (minst 8 av 10 besøk), som må inkludere uke 48.

^j PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

^k $p < 0,05$

^l Responser ved uke 48 ble evaluert uavhengig av klinisk respons ved uke 12

Tabell 10: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48			
Total populasjon	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g ved uke 48			
Total populasjon	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)

Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 48			
Total populasjon	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remisjonⁱ ved uke 48			
Total populasjon	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutant hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Ytterligere 14 pasienter i gruppen med ustekinumab, 21 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^f Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

^g Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

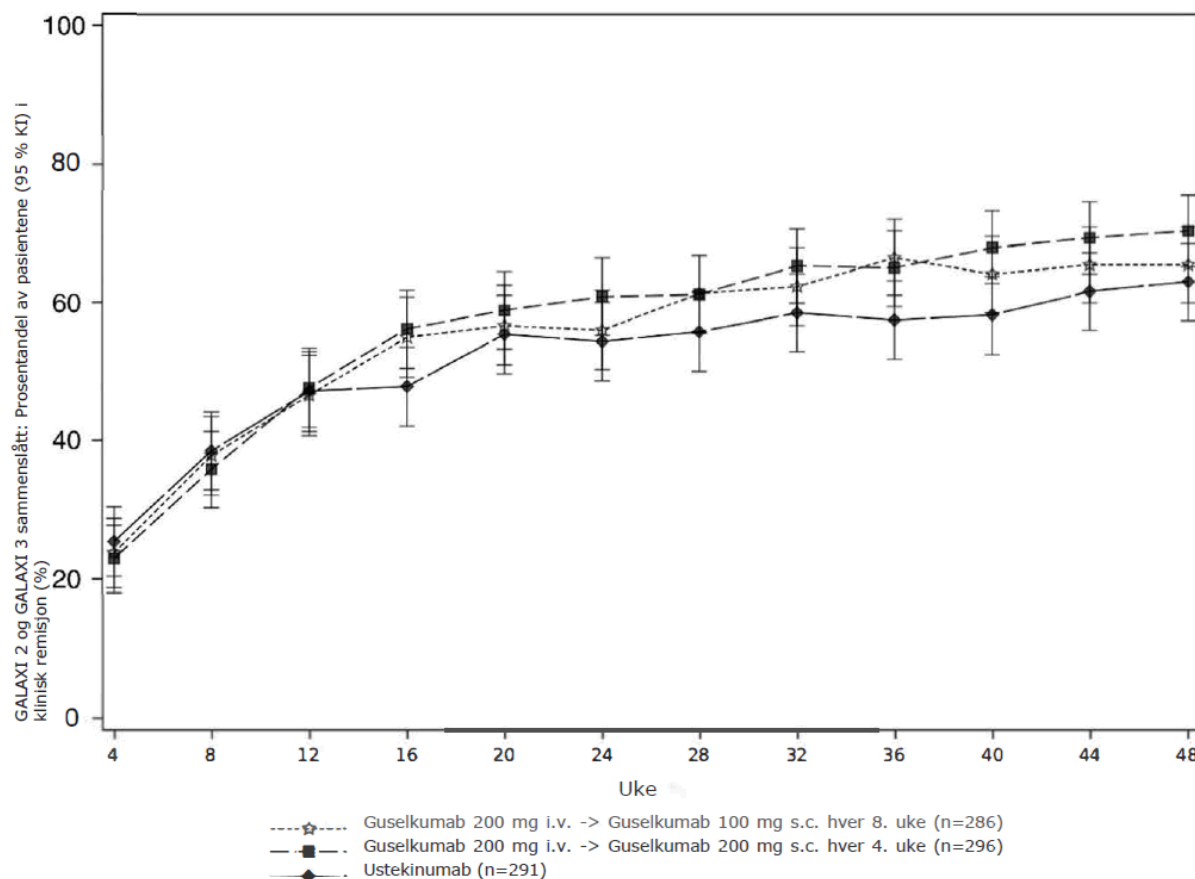
I GALAXI 2 og GALAXI 3 ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt.

I subpopulasjonsanalysen av de sammenslåtte GALAXI fase III-studiene, fikk pasienter med høy inflammasjonsbyrde etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av vedlikeholdsdoseregime med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutant hver 8. uke. En klinisk relevant forskjell ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter med et CRP-nivå på > 5 mg/l etter fullført induksjon, for endepunktene klinisk remisjon ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 54,1% vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 71,0 %), endoskopisk respons ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 36,5 % vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 50,5 %) og PRO-2-remisjon ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 51,8 % vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 61,7 %).

Klinisk remisjon over tid

CDAI-skår ble registrert ved hvert pasientbesøk. Andelen av pasienter i klinisk remisjon til og med uke 48 er presentert i figur 3.

Figur 3: Andel av pasientene i klinisk remisjon til og med uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått



Helserelatert livskvalitet

Større forbedringer fra *baseline* ble sett ved uke 12 i behandlingsgruppene med guselkumab sammenlignet med placebo for inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår. Forbedringene vedvarte til og med uke 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-studien GRAVITI ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en CDAI-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en CD (SES-CD) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom) og en gjennomsnittlig daglig SF ≥ 4 eller en gjennomsnittlig daglig AP-skår ≥ 2 .

I GRAVITI ble pasienter randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo. Alle pasientene i placebogruppen som oppfylte kriterier for redningsbehandling fikk induksjonsdoseringsen med guselkumab 400 mg subkutan ved uke 16, 20 og 24 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke.

Totalt 347 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 36 år (18 til 83 år), 58,5 % var menn og 66 % hadde hvit hudfarge, 21,9 % var asiater og 2,6 % var av afrikansk opprinnelse.

I GRAVITI hadde 46,4 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, 46,4 % var naive overfor biologisk behandling og 7,2 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 29,7 % av pasientene orale kortikosteroider og 28,5 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo ved uke 12 er presentert i tabell 11.

Tabell 11: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ^a
Ko-primære effektendepunkter		
Klinisk remisjon^b ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Viktigste sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g ved uke 12		
Total populasjon	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remisjon^h ved uke 12		
Total populasjon	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan ved uke 0, uke 4 og uke 8

^b Klinisk remisjon: CDAI-skår < 150

^c p < 0,001

^d Ytterligere 8 pasienter i placebogruppen og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 400 mg subkutan var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

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

^g Klinisk respons: ≥ 100 poengs reduksjon fra *baseline* i CDAI-skår eller CDAI-skår < 150.

^h PRO-2-remisjon: gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

Klinisk remisjon ved uke 24 ble oppnådd av en signifikant større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs. 21,4 %, begge p-verdier < 0,001). Klinisk remisjon ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 60 % og 66,1 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 44,3 % og 51,3 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helserelatert livskvalitet

I GRAVITI ble klinisk relevante forbedringer observert i IBD-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår ved uke 12 og uke 24 sammenlignet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med guselkumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon hos friske forsøkspersoner nådde guselkumab en gjennomsnittlig ($\pm$ SD) maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml omtrent 5,5 dager etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av guselkumab etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon ble anslått å være ca. 49 % hos friske forsøkspersoner.

Hos pasienter med plakkpsoriasis, etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, ble *steady-state* serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20. Ved *steady-state* var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) laveste serumkonsentrasjon av guselkumab i to fase III-studier hos pasienter med plakkpsoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml. Farmakokinetikken til guselkumab hos pasienter med psoriasisartritt var tilsvarende som hos pasienter med psoriasis. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* også ca. 1,2 mikrog/ml. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg hver 4. uke var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* ca. 3,8 mikrog/ml.

Farmakokinetikken til guselkumab var lignende hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Etter det anbefalte intravenøse induksjonsdoseregimet med guselkumab 200 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 på 68,27 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 70,5 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom.

Etter det anbefalte subkutane induksjonsdoseregimet med guselkumab 400 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 anslått å være 28,8 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 27,7 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom. Total systemisk eksponering (AUC) etter det anbefalte induksjonsdoseregimet var tilsvarende etter subkutan og intravenøs induksjon.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,4 mikrog/ml og 10,7 mikrog/ml.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med Crohns sykdom, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,2 mikrog/ml og 10,1 mikrog/ml.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i terminalfasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var ca. 7 til 10 liter på tvers av studier.

Biotransformasjon

Den eksakte metabolismeveien til guselkumab har ikke blitt fastslått. Som humant IgG mAb, forventes guselkumab å nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk clearance (CL) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var 0,288 til 0,479 liter/døgn på tvers av studier. Gjennomsnittlig halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dager hos friske forsøkspersoner, ca. 15 til 18 dager hos pasienter med plakkpsoriasis på tvers av studier og ca. 17 dager hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig bruk av NSAID, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD som MTX, ikke påvirker clearance av guselkumab.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av guselkumab (C_{max} og AUC) økte omtrent doseproporsjonalt etter en subkutan enkeltinjeksjon ved doser fra 10 mg til 300 mg hos friske forsøkspersoner eller pasienter med plakkpsoriasis. Serumkonsentrasjonen av guselkumab var omtrent doseproporsjonal etter intravenøs administrering hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til guselkumab hos pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har ikke blitt fastslått.

Eldre pasienter

Ingen spesifikke studier er utført med eldre pasienter. Av de 1 384 plakkpsoriasispatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var 70 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 4 pasienter som var 75 år eller eldre. Av de 746 psoriasisartrittpatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier, var totalt 38 pasienter 65 år eller eldre, og ingen pasienter var 75 år eller eldre. Av de 859 pasientene med ulcerøs kolitt eksponert for guselkumab i kliniske fase II/III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 52 pasienter 65 år eller eldre, og 9 pasienter var 75 år eller eldre. Av de 1 009 pasientene med Crohns sykdom eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 39 pasienter 65 år eller eldre, og 5 pasienter var 75 år eller eldre.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom indikerte ingen åpenbare endringer i CL/F-estimat hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, noe som indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å fastslå effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til guselkumab. Nyreeliminering av intakt guselkumab, et IgG mAb, forventes å være liten og av liten betydning. Tilsvarende forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke clearance av guselkumab da IgG mAbs hovedsakelig elimineres ved intracellulær katabolisme. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hadde kreatininclearance eller leverfunksjon ingen relevant effekt på clearance av guselkumab.

Kroppsvekt

Clearance og distribusjonsvolumet av guselkumab øker med økende kroppsvekt, men observerte kliniske studiedata indikerer at dosejustering for kroppsvekt ikke er nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksisitet eller pre- og postnatal utvikling.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ble guselkumab godt tolerert ved intravenøs og subkutan administrering. En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper ga eksponerings (AUC)-verdier som var minst 23 ganger maksimal klinisk eksponering etter en dose på 200 mg gitt intravenøst. Det ble heller ikke registrert ugunstig immuntoksisitet eller kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske effekter ved gjennomføring av toksisitetstester ved gjentatt dosering eller i en målrettet studie av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper.

Ingen preneoplastiske forandringer ble observert ved histopatologiske undersøkelser av dyr behandlet i inntil 24 uker, eller etter en 12 ukers utvaskingsperiode hvor virkestoffet kunne påvises i serum.

Ingen mutagenitets- eller karsinogenitetsstudier er utført med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i melk fra cynomolgusaper målt på dag 28 postnatalt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Histidin
Histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte med propp av brombutylgummi, fast nål og nålebeskyttelse, i en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.
Tremfya er tilgjengelig i pakninger inneholdende én ferdigfylt sprøyte og i multipakninger inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2 ml oppløsning i en ferdigfylt glassprøyte med propp av brombutylgummi, i en ferdigfylt penn med en automatisk sikkerhetsanordning for nålen.

Tremfya er tilgjengelig i en pakning inneholdende én ferdigfylt penn og en multipakning inneholdende 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte penner.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

La den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen ligge i ytterkartongen etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før Tremfya injiseres. Den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen skal ikke ristes.

Før bruk anbefales en visuell inspeksjon av den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen. Oppløsningen skal være klar, fargeløs til svakt gul og kan inneholde noen få små hvite eller klare partikler. Tremfya skal ikke brukes dersom oppløsningen er blakket eller misfarget eller inneholder store partikler.

Hver pakning leveres med en "Bruksanvisning" som i detalj beskriver klargjøring og bruk av den ferdigfylte sprøyten eller den ferdigfylte pennen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1234/006 1 ferdigfylt sprøyte
EU/1/17/1234/007 2 ferdigfylte sprøyter

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
EU/1/17/1234/008 1 ferdigfylt penn
EU/1/17/1234/009 2 ferdigfylte penner

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2017
Dato for siste fornyelse: 15. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 200 mg guselkumab i 20 ml oppløsning (10 mg/ml). Etter fortynning inneholder hver ml 0,8 mg guselkumab.

Guselkumab er et fullstendig humant immunglobulin G1 lambda (IgG1 λ) monoklonalt antistoff (mAb) produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 10 mg polysorbat 80 (E 433) i hvert hetteglass som tilsvarer 0,5 mg/ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er klar og fargeløs til svakt gul, med tilsiktet pH på 5,8 og osmolaritet på ca. 302,7 mOsm/liter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ulcerøs kolitt

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

Crohns sykdom

Tremfya er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dette legemidlet er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring med diagnostisering og behandling av tilstander hvor det er indisert.

Guselkumab 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal kun brukes til induksjonsdose.

Dosering

Ulcerøs kolitt

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

eller

- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes en vedlikeholdsdose på 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen for Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning og 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Crohns sykdom

Ett av følgende to induksjonsdoseregimer er anbefalt:

- 200 mg administrert som intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.
- eller
- 400 mg administrert som subkutan injeksjon (gitt som to påfølgende injeksjoner på 200 mg hver) ved uke 0, uke 4 og uke 8. Se preparatomtalen for Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Etter fullført induksjonsdoseregime er den anbefalte vedlikeholdsdosen med oppstart ved uke 16 100 mg, administrert som subkutan injeksjon hver 8. uke. Hos pasienter som etter klinisk vurdering ikke viser tilstrekkelig terapeutisk respons på induksjonsbehandling, kan det alternativt vurderes et vedlikeholdsdoseregime med 200 mg administrert som subkutan injeksjon med oppstart ved uke 12, og deretter hver 4. uke (se pkt. 5.1). Se preparatomtalen for Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning og 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning.

Behandling med immunmodulerende midler og/eller kortikosteroider kan fortsettes under behandling med guselkumab. Hos pasienter som har respondert på behandling med guselkumab, kan kortikosteroider reduseres eller seponeres i henhold til standardbehandling.

Det bør vurderes å seponere behandlingen hos pasienter som ikke har vist tegn på terapeutisk respons etter 24 ukers behandling.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal dosen administreres så snart som mulig. Deretter skal doseringen gjenopptas til vanlig planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Det er begrenset informasjon om pasienter ≥ 65 år og svært begrenset informasjon om pasienter ≥ 75 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Tremfya er ikke undersøkt hos disse pasientpopulasjonene. Disse tilstandene forventes vanligvis ikke å ha noen signifikant effekt på farmakokinetikken til monoklonale antistoffer, og ingen dosejustering anses nødvendig. For ytterligere informasjon om eliminasjon av guselkumab, se pkt. 5.2.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Tremfya hos barn og ungdom under 18 år med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning er kun til intravenøs bruk. Det skal administreres over en periode på minst én time. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk. For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Alvorlig overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Klinisk relevante, aktive infeksjoner (f.eks. aktiv tuberkulose, se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Infeksjoner

Guselkumab kan øke risikoen for infeksjon. Behandling skal ikke innledes hos pasienter med klinisk relevant, aktiv infeksjon før infeksjonen opphører eller er tilstrekkelig behandlet.

Pasienter som behandles med guselkumab, skal instrueres om å oppsøke medisinsk hjelp dersom det oppstår tegn eller symptomer på kronisk eller akutt infeksjon av klinisk relevans. Dersom en pasient får en klinisk relevant eller alvorlig infeksjon eller ikke responderer på standardbehandling, skal pasienten overvåkes nøye, og behandling skal seponeres til infeksjonen opphører.

Tuberkuloseutredning før behandling

Før oppstart av behandling skal pasienter utredes for tuberkuloseinfeksjon. Pasienter som får guselkumab, skal overvåkes for tegn og symptomer på aktiv tuberkulose under og etter behandling. Behandling mot tuberkulose skal overveies før oppstart av behandling hos pasienter med en anamnese med latent eller aktiv tuberkulose, hvor en adekvat behandlingskur ikke kan bekreftes.

Overfølsomhet

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.8). Noen alvorlige overfølsomhetsreaksjoner oppsto flere dager etter behandling med guselkumab, inkludert tilfeller med urtikaria og dyspné. Hvis en alvorlig overfølsomhetsreaksjon oppstår, skal administrering av guselkumab avbrytes umiddelbart og relevant behandling startes.

Økning av levertransaminase

I kliniske studier av psoriasisartritt ble det observert økt forekomst av leverenzymøkninger hos pasienter behandlet med guselkumab hver 4. uke, sammenlignet med pasienter behandlet med guselkumab hver 8. uke eller placebo (se pkt. 4.8).

Ved forskrivning av guselkumab hver 4. uke ved psoriasisartritt anbefales vurdering av leverenzymmer ved *baseline* og deretter i henhold til standard pasientbehandling. Ved økninger i

alaninaminotransferase [ALAT] eller aspartataminotransferase [ASAT] og mistanke om legemiddelindusert leverskade, skal behandling avbrytes midlertidig til diagnosen er utelukket.

Immuniseringer

Før oppstart av behandling bør fullføring av alle relevante immuniseringer overveies i henhold til gjeldende immuniseringsretningslinjer. Levende vaksiner skal ikke brukes hos pasienter som behandles med guselkumab. Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende respons på levende eller inaktive vaksiner.

Behandling bør unngås i minst 12 uker etter siste dose før vaksinerings med levende virus eller levende bakterier, og kan gjenopptas tidligst 2 uker etter vaksinerings. Forskrivende leger bør sjekke preparatomtalen for den spesifikke vaksinen for ytterligere informasjon og veiledning vedrørende samtidig bruk av immunsuppressiva etter vaksinerings.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Polysorbat 80-innhold

Dette legemidlet inneholder 10 mg polysorbat 80 (E 433) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjoner med CYP450-substrater

I en fase I-studie med pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis, var endringer i systemisk eksponering (C_{max} og AUC_{inf}) av midazolam, S-warfarin, omeprazol, deksametazon og koffein etter en enkelt dose guselkumab ikke klinisk signifikante, noe som indikerer at interaksjoner mellom guselkumab og substrater for ulike CYP-enzym (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 og CYP1A2) er lite sannsynlige. Det er ikke behov for dosejustering ved samtidig administrering av guselkumab og CYP450-substrater.

Samtidig immunsuppressiv behandling eller lysbehandling

Sikkerhet og effekt av guselkumab i kombinasjon med immunsuppressiver, inkludert biologiske legemidler og lysbehandling har ikke blitt undersøkt i psoriasisstudier. I studier på psoriasisartritt så ikke samtidig bruk av metotreksat (MTX) ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

I studier på ulcerøs kolitt og Crohns sykdom så ikke samtidig bruk av immunmodulerende legemidler (f.eks. azatioprin [AZA], 6-merkaptopurin [6-MP]) eller kortikosteroider ut til å påvirke sikkerhet eller effekt av guselkumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling og i minst 12 uker etter behandling.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av guselkumab hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller

postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Tremfya under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om guselkumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er kjent at humant IgG skilles ut i morsmelk de første dagene etter fødsel, og faller til lave konsentrasjoner kort tid etterpå. Dermed kan en risiko for spedbarn som ammes ikke utelukkes i denne perioden. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, skal det tas en beslutning om amming skal opphøre eller om behandling med Tremfya skal avstås fra. Se pkt. 5.3 for informasjon om utskillelse av guselkumab i melk hos dyr (cynomolgusaper).

Fertilitet

Effekten av guselkumab på fertilitet hos mennesker har ikke blitt undersøkt. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Tremfya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen var luftveisinfeksjoner (ca. 8 % av pasientene i studier av ulcerøs kolitt, 11 % av pasientene i studier med Crohns sykdom og 15 % av pasientene i de kliniske studiene av psoriasis og psoriasisartritt).

Den overordnede sikkerhetsprofilen hos pasienter behandlet med Tremfya er tilsvarende for pasienter med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser en liste over bivirkninger ved psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom i kliniske studier samt bivirkninger rapportert etter markedsføring. Bivirkningene er klassifisert etter MedDRA organklasser og frekvens, ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkningstabell

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Luftveisinfeksjoner
	Mindre vanlige	Herpes simplex-infeksjoner
	Mindre vanlige	Tineainfeksjoner
	Mindre vanlige	Gastroenteritt
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhet
	Sjeldne	Anafylaksi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Diaré
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett
	Mindre vanlige	Urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Reaksjoner på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Vanlige	Økt transaminaser
	Mindre vanlige	Nøytrofiltall redusert

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*Økt transaminaser*

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningene for økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzym, økt transaminaser, unormale leverfunksjonsprøver, hypertransaminasemi) i gruppene behandlet med guselkumab (henholdsvis 8,6 % og 8,3 % ved 100 mg subkutan dosering hver 4. uke og hver 8. uke) enn i placebogruppen (4,6 %). Det første året ble bivirkningene for økte transaminaser (som ovenfor) rapportert hos 12,9 % og 11,7 % av pasientene i gruppene med dosering henholdsvis hver 4. uke og hver 8. uke.

Basert på laboratorieevaluering var de fleste transaminaseøkningene (ALAT og ASAT) $\leq 3 \times$ øvre normalgrense (ULN). Transaminaseøkninger fra > 3 til $\leq 5 \times$ ULN og $> 5 \times$ ULN hadde lav frekvens, og forekom oftere i gruppen med guselkumab hver 4. uke sammenlignet med gruppen med guselkumab hver 8. uke (tabell 2). Et tilsvarende frekvensmønster etter alvorlighetsgrad og behandlingsgruppe ble observert frem til slutten av den 2-årige kliniske fase III-studien av psoriasisartritt.

Tabell 2: Frekvens av pasienter med transaminaseøkninger etter *baseline* i to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt

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

^a placebokontrollert periode.

^b pasienter randomisert til placebo ved *baseline* som gikk over til guselkumab er ikke inkludert.

^c antall pasienter med minst én vurdering etter *baseline* for den spesifikke laboratorieprøven innenfor tidsperioden.

I de kliniske psoriasisstudiene var frekvensen av transaminaseøkninger (ALAT og ASAT) det første året med guselkumab dosert hver 8. uke tilsvarende det som ble observert med guselkumab dosert hver 8. uke i de kliniske studiene av psoriasisartritt. I løpet av 5 år økte ikke insidensen av transaminaseøkning årlig ved guselkumabbehandling. De fleste transaminaseøkningene var ≤ 3 x ULN.

Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte induksjonsperioden (uke 0-12) rapportert om hyppigere bivirkninger av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser og økt leverfunksjonsprøver) i gruppene behandlet med guselkumab (1,7 % av pasientene) enn i placebogruppen (0,6 % av pasientene). I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert om bivirkningene av økte transaminaser (inkluderer økt ALAT, økt ASAT, økt leverenzzymer, økt transaminaser, unormal leverfunksjon og økt leverfunksjonsprøver) hos 3,4 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,1 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 2,4 % i placebogruppen.

Basert på laboratorie vurdering i sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom, var frekvensen av ALAT- eller ASAT-økninger lavere enn den observert i de kliniske fase III-studiene av psoriasisartritt. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden (uke 12) rapportert økninger i ALAT (< 1 % av pasientene) og ASAT (< 1 % av pasientene) ≥ 3 x ULN hos pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte kliniske fase II- og fase III-studier av Crohns sykdom ble det i løpet av rapporteringsperioden på ca. ett år rapportert ALAT- og/eller ASAT-økninger ≥ 3 x ULN hos 2,7 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke og 2,6 % av pasientene i behandlingsgruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke sammenlignet med 1,9 % i placebogruppen. Transaminaseøkningen var i de fleste tilfeller forbigående og medførte ikke seponering av behandlingen.

Redusert nøytrofiltall

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt ble det i løpet av den placebokontrollerte perioden hyppigere rapportert om bivirkningen redusert nøytrofiltall i gruppene behandlet med guselkumab (0,9 %) enn i placebogruppen (0 %). Det første året ble bivirkningen redusert nøytrofiltall rapportert hos 0,9 % av pasientene som ble behandlet med guselkumab. I de fleste tilfeller var reduksjonen i nøytrofiltall i blod mild, forbigående, ikke forbundet med infeksjon og medførte ikke seponering av behandlingen.

Gastroenteritt

I den placebokontrollerte perioden i to kliniske fase III-studier av psoriasis oppsto gastroenteritt hyppigere i gruppen behandlet med guselkumab (1,1 %) enn i placebogruppen (0,7 %). Frem til og med uke 264 rapporterte 5,8 % av pasientene behandlet med guselkumab gastroenteritt. Bivirkningen gastroenteritt var ikke alvorlig og medførte ikke seponering av guselkumab frem til og med uke 264. Gastroenterittforekomst observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden var tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

Reaksjoner på injeksjonsstedet

Frem til og med uke 48 i to kliniske fase III-studier av psoriasis var 0,7 % av injeksjonene med guselkumab og 0,3 % av placeboinjeksjonene forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Frem til og med uke 264 var 0,4 % av injeksjonene med guselkumab forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet. Reaksjoner på injeksjonsstedet var generelt av mild til moderat alvorlighetsgrad; ingen var alvorlige bivirkninger og én medførte seponering av guselkumab.

I to kliniske fase III-studier av psoriasisartritt var antall pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 24, lavt og litt høyere i guselkumabgruppene enn i placebogruppen; 5 (1,3 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 8. uke, 4 (1,1 %) pasienter i gruppen med guselkumab hver 4. uke og 1 (0,3 %) pasient i placebogruppen. Én pasient seponerte guselkumab på grunn av en reaksjon på injeksjonsstedet i den placebokontrollerte perioden av de kliniske studiene av psoriasisartritt. Det første året var andelen pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet 1,6 % og 2,4 % i gruppene med guselkumab henholdsvis hver 8. uke og hver 4. uke. Generelt var forekomsten av injeksjoner forbundet med reaksjoner på injeksjonsstedet observert i kliniske studier av psoriasisartritt i løpet av den placebokontrollerte perioden tilsvarende den som ble observert i de kliniske studiene av psoriasis.

I den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt, var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet fra guselkumab frem til og med uke 44, 7,9 % (2,5 % av injeksjonene) i gruppen med guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke (guselkumab 200 mg ble administrert som to 100 mg injeksjoner i den kliniske fase III-studien av vedlikeholdsbehandling ved ulcerøs kolitt) og ingen reaksjoner på injeksjonsstedet i gruppen med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde og ingen var alvorlige.

I de kliniske fase II- og fase III-studiene av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 4,1 % (0,8 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 1,4 % (0,6 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 200 mg intravenøs induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. Generelt var reaksjoner på injeksjonsstedet milde, ingen var alvorlige.

I en klinisk fase III-studie av Crohns sykdom var andelen av pasienter som rapporterte én eller flere reaksjoner på injeksjonsstedet frem til og med uke 48, 7 % (1,3 % av injeksjonene) i behandlingsgruppen som fikk 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 200 mg subkutan hver 4. uke og 4,3 % (0,7 % av injeksjonene) av pasientene i gruppen som fikk guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av 100 mg subkutan hver 8. uke. De fleste reaksjoner på injeksjonsstedet var milde, ingen var alvorlige.

Immunogenisitet

Immunogenisiteten til guselkumab ble evaluert ved hjelp av et sensitivt og legemiddeltolerant immunoassay.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med psoriasis og psoriasisartritt utviklet 5 % (n=145) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 52 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 8 % (n=12) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,4 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I sammenslåtte fase III-analyser hos pasienter med psoriasis, utviklet ca. 15 % av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet ved inntil 264 ukers behandling. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 5 % antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,76 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 12 % (n=58) av pasientene behandlet med guselkumab i inntil 56 uker antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 16 % (n=9) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 2 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 24 hos pasienter med ulcerøs kolitt som ble behandlet med subkutan injeksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av alle pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

I sammenslåtte fase II- og fase III-analyser opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med intravenøs induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 5 % (n=30) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant pasientene som utviklet antistoffer mot legemidlet, hadde ca. 7 % (n=2) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 0,3 % av pasienter behandlet med guselkumab. I en fase III-analyse opptil uke 48 hos pasienter med Crohns sykdom som ble behandlet med subkutan induksjon etterfulgt av subkutan vedlikeholdsdoseregime, utviklet ca. 9 % (n=24) av pasientene behandlet med guselkumab antistoffer mot legemidlet. Blant disse pasientene hadde 13 % (n=3) antistoffer som ble klassifisert som nøytraliserende, som tilsvarer 1 % av pasienter behandlet med guselkumab. Antistoffer mot legemidlet var ikke forbundet med lavere effekt eller utvikling av reaksjoner på injeksjonsstedet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Intravenøse doser av guselkumab på inntil 1 200 mg samt subkutane doser på inntil 400 mg ved ett enkelt doseringsbesøk har blitt administrert i kliniske studier uten dosebegrensende toksisitet. Ved en overdosering skal pasienten overvåkes for eventuelle tegn eller symptomer på bivirkninger og egnet symptomatisk behandling skal administreres omgående.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsuppressive midler, interleukinhemmere, ATC-kode: L04A C16.

Virkningsmekanisme

Guselkumab er et humant IgG1 λ , monoklonalt antistoff (mAb) som bindes selektivt til interleukin 23 (IL-23)-proteinet med høy spesifisitet og affinitet via det antigenbindende setet. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Guselkumab hemmer IL-23-avhengig celledisignalisering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor.

IL-23-nivået er forhøyet i huden hos pasienter med plakkpsoriasis. Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom er IL-23-nivået forhøyet i kolonvevet. I *in vitro*-modeller er guselkumab vist å hemme bioaktiviteten til IL-23 ved å blokkere dets interaksjon med IL-23-reseptoren på celleoverflaten, og dermed blokkere IL-23-medierte signalformidling, aktivisering og cytokinkaskader. Guselkumab utøver kliniske effekter ved plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom ved blokkering av IL-23-cytokinkaskaden.

Myeloidceller som uttrykker Fc-gammareseptor 1 (CD64) er vist å være en hovedkilde til IL-23 i inflammet vev ved psoriasis, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Guselkumab er vist å blokkere IL-23 og binder til CD64 *in vitro*. Disse resultatene indikerer at guselkumab kan nøytralisere IL-23 på den cellulære kilden til inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

I en fase I-studie medførte behandling med guselkumab redusert ekspresjon av IL-23/Th17-kaskadegener og psoriasisrelaterte genekspresjonsprofiler, vist ved analyse av mRNA fra hudbiopsier fra lesjoner hos pasienter med plakkpsoriasis ved uke 12 sammenlignet med *baseline*. I den samme fase I-studien medførte behandling med guselkumab forbedring av histologiske mål for psoriasis ved uke 12, inkludert reduksjon av epidermal tykkelse og T-celletekthet. I tillegg ble det observert redusert serumnivå av IL-17A, IL-17F og IL-22 sammenlignet med placebo hos pasienter behandlet med guselkumab i fase II- og fase III-studier av plakkpsoriasis. Disse resultatene samsvarer med den kliniske effekten observert ved behandling med guselkumab ved plakkpsoriasis.

Hos pasienter med psoriasisartritt i fase III-studier var serumnivået av akutfaseproteinene C-reaktivt protein, serumamyloid A og IL-6, og Th17-effektorcytokinene IL-17A, IL-17F og IL-22, forhøyet ved *baseline*. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene innen 4 uker etter behandlingsstart. Guselkumab reduserte nivået av disse proteinene ytterligere frem til uke 24 sammenlignet med *baseline* og også sammenlignet med placebo.

Hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom medførte behandling med guselkumab til reduserte nivåer av inflammatoriske markører, inkludert C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin, til og med induksjonsuke 12, som vedvarte gjennom ett års vedlikeholdsbehandling. Serumproteinnivåer av IL-17A, IL-22 og IFN γ ble redusert så tidlig som ved uke 4, og fortsatte å synke til og med induksjonsuke 12. Guselkumab reduserte også RNA-nivået av IL-17A, IL-22 og IFN γ i biopsier fra kolonslimhinnen ved uke 12.

Klinisk effekt og sikkerhet

Ulcerøs kolitt

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (QUASAR intravenøs induksjonsstudie, QUASAR vedlikeholdsstudie og ASTRO subkutan induksjonsstudie) hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP), biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), en januskinase (JAK)-hemmer, og/eller sfingosin-1-fosfatreseptormodulatorer (S1PRM) som kun gjelder for ASTRO. I tillegg ble effekt og sikkerhet av guselkumab evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, induksjonsdosefinnende

fase IIb-studie (QUASAR induksjonsdosefinnende studie) som inkluderte en tilsvarende pasientpopulasjon med ulcerøs kolitt som fase III-induksjonsstudien.

Sykdomsaktivitet ble vurdert ved modifisert Mayo-skår (mMS), en 3-komponents Mayo-skår (0-9) bestående av summen av følgende delskårer (0 til 3 for hver delskår): avføringsfrekvens (SFS), rektalblødning (RBS) og funn ved sentral vurdering av endoskopi (ES). Moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt ble definert som en mMS på mellom 5 og 9, en RBS ≥ 1 og en ES på 2 (definert som uttalt erytem, fravær av vaskulært mønster, skjørhet og/eller erosjoner) eller en ES på 3 (definert som spontan blødning og ulcerasjon).

Induksjonsstudie: QUASAR IS

I induksjonsstudien QUASAR IS ble pasienter randomisert i forholdet 3:2 til å få enten guselkumab 200 mg eller placebo ved intravenøs infusjon ved uke 0, uke 4 og uke 8. Totalt 701 pasienter ble evaluert. Ved *baseline* var median mMS 7, 35,5 % av pasientene hadde *baseline* mMS på 5 til 6 og 64,5 % hadde en mMS på 7 til 9, og 67,9 % av pasientene hadde en *baseline* ES på 3. Median alder var 39 år (18 til 79 år), 43,1 % var kvinner og 72,5 % hadde hvit hudfarge, 21,4 % var asiater og 1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, MTX, 6-MP, AZA og/eller orale kortikosteroider. Ved *baseline* fikk 72,5 % av pasientene aminosalisylater, 20,8 % av pasientene fikk immunmodulerende midler (MTX, 6-MP eller AZA) og 43,1 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger eller JAK-hemmere var ikke tillatt.

Totalt 49,1 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling og/eller JAK-hemmer. Av disse pasientene hadde 87,5 %, 54,1 % og 18 % tidligere hatt behandlingssvikt med henholdsvis en TNF-hemmer, vedolizumab eller en JAK-hemmer, og 47,4 % hadde hatt behandlingssvikt med 2 eller flere av disse behandlingene. Totalt 48,4 % av pasientene var naive overfor biologisk behandling og JAK-hemmer, og 2,6 % hadde tidligere mottatt men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon som definert av mMS ved uke 12. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 3).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 12 i gruppen behandlet med guselkumab sammenlignet med placebogruppen.

Tabell 3: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i QUASAR IS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ^a %	Behandlingsforskjell (95 % KI)
Klinisk remisjon^b			
Total populasjon	8 % (N=280)	23 % (N=421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	12 % (N=137)	32 % (N=202)	20 % (12 %, 28 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatisk remisjon^f			
Total populasjon	21 % (N=280)	50 % (N=421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	26 % (N=137)	60 % (N=202)	34 % (24 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK- hemmer ^e	14 % (N=136)	38 % (N=208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopisk tilheling^g			
Total populasjon	11 % (N=280)	27 % (N=421)	16 % (10 %, 21 %) ^c

Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	17 % (N=137)	38 % (N=202)	21 % (12 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	5 % (N=136)	15 % (N=208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinisk respons^h			
Total populasjon	28 % (N=280)	62 % (N=421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	35 % (N=137)	71 % (N=202)	36 % (26 %, 46 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	20 % (N=136)	51 % (N=208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologisk endoskopisk slimhinnetilhelingⁱ			
Total populasjon	8 % (N=280)	24 % (N=421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	11 % (N=137)	33 % (N=202)	22 % (13 %, 30 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	4 % (N=136)	13 % (N=208)	9 % (3 %, 15 %)
Fatiguerespons^j			
Total populasjon	21 % (N=280)	41 % (N=421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	29 % (N=137)	42 % (N=202)	12 % (2 %, 23 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	13 % (N=136)	38 % (N=208)	25 % (17 %, 34 %)
IBDQ-remisjon^k			
Total populasjon	30 % (N=280)	51 % (N=421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^d	34 % (N=137)	62 % (N=202)	28 % (18 %, 38 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^e	24 % (N=136)	39 % (N=208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg som en intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^c $p < 0,001$, justert behandlingsskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode (justert for stratifiseringsfaktorer: status for biologisk og/eller JAK-hemmer behandlingssvikt og samtidig bruk av kortikosteroider ved *baseline*).

^d Ytterligere 7 pasienter i placebogrupper og 11 pasienter i guselkumab gruppen var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.

^f En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.

^g En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^h Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på $\geq 30\%$ og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

ⁱ En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i $< 5\%$ av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.

^j Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra *baseline* som anses som klinisk relevant.

^k Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .

QUASAR IS og QUASAR induksjonsdosefinnende studie inkluderte også 48 pasienter med en *baseline* mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 . Hos pasienter med en *baseline* mMS på 4 var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 12, sammenfallende med den totale populasjonen med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt.

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab og reduksjonen fortsatte til og med uke 12.

Vedlikeholdsstudie: QUASAR MS

QUASAR MS evaluerte 568 pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. I QUASAR MS ble disse pasientene randomisert til å få et subkutan vedlikeholdsregime med enten guselkumab 100 mg hver 8. uke, guselkumab 200 mg hver 4. uke eller placebo i 44 uker.

Det primære endepunktet var klinisk remisjon definert ved mMS ved uke 44. Sekundære endepunkter ved uke 44 omfattet, men var ikke begrenset til, symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, kortikosteroidfri klinisk remisjon, histologisk endoskopisk slimhinnetilheling, fatiguerespons og IBDQ-remisjon (tabell 4).

En signifikant større andel av pasientene var i klinisk remisjon ved uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab sammenlignet med placebo.

Tabell 4: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 44 i QUASAR MS

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell (95 % KI)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^c					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	45 % (N=188)	50 % (N=190)	25 % (16 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	58 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	29 % (17 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	30 % (19 %, 42 %)	32 % (21 %, 44 %)
Symptomatisk remisjon ^h					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	70 % (N=188)	69 % (N=190)	32 % (23 %, 41 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	46 % (N=108)	74 % (N=105)	76 % (N=96)	28 % (15 %, 40 %)	28 % (15 %, 41 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	24 % (N=75)	65 % (N=77)	60 % (N=88)	39 % (26 %, 52 %)	37 % (23 %, 50 %)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon ⁱ					
Total populasjon ^d	18 % (N=190)	45 % (N=188)	49 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	29 % (20 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	24 % (12 %, 36 %)	27 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	7 % (N=75)	40 % (N=77)	40 % (N=88)	32 % (21 %, 43 %)	34 % (23 %, 45 %)
Endoskopisk tilheling ^j					
Total populasjon ^d	19 % (N=190)	49 % (N=188)	52 % (N=190)	30 % (21 %, 38 %) ^e	31 % (22 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	26 % (N=108)	53 % (N=105)	59 % (N=96)	27 % (15 %, 40 %)	30 % (18 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	45 % (N=77)	42 % (N=88)	36 % (24 %, 48 %)	35 % (23 %, 46 %)

Histologisk endoskopisk slimhinnetilheling^k					
Total populasjon ^d	17 % (N=190)	44 % (N=188)	48 % (N=190)	26 % (17 %, 34 %) ^e	30 % (21 %, 38 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	23 % (N=108)	50 % (N=105)	56 % (N=96)	26 % (14 %, 38 %)	30 % (17 %, 42 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	38 % (N=77)	39 % (N=88)	28 % (16 %, 39 %)	31 % (20 %, 43 %)
Klinisk respons^l					
Total populasjon ^d	43 % (N=190)	78 % (N=188)	75 % (N=190)	34 % (25 %, 43 %) ^e	31 % (21 %, 40 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	54 % (N=108)	83 % (N=105)	81 % (N=96)	29 % (17 %, 41 %)	26 % (14 %, 39 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	28 % (N=75)	70 % (N=77)	67 % (N=88)	41 % (27 %, 54 %)	39 % (26 %, 53 %)
Opprettholdt klinisk remisjon ved uke 44 hos pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter induksjon					
Total populasjon ^q	34 % (N=59)	61 % (N=66)	72 % (N=69)	26 % (9 %, 43 %) ^m	38 % (23 %, 54 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^r	34 % (N=41)	65 % (N=43)	79 % (N=48)	31 % (9 %, 51 %)	45 % (25 %, 62 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	27 % (N=15)	60 % (N=20)	56 % (N=18)	33 % (-1 %, 62 %)	29 % (-6 %, 59 %)
Endoskopisk normaliseringⁿ					
Total populasjon ^d	15 % (N=190)	35 % (N=188)	34 % (N=190)	18 % (10 %, 27 %) ^e	17 % (9 %, 25 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	20 % (N=108)	38 % (N=105)	42 % (N=96)	17 % (6 %, 29 %)	17 % (6 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	8 % (N=75)	31 % (N=77)	24 % (N=88)	21 % (10 %, 33 %)	16 % (6 %, 26 %)
Fatiguerespons^o					
Total populasjon ^d	29 % (N=190)	51 % (N=188)	43 % (N=190)	20 % (11 %, 29 %) ^e	13 % (3 %, 22 %) ^m
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	36 % (N=108)	51 % (N=105)	53 % (N=96)	15 % (2 %, 28 %)	16 % (3 %, 29 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	47 % (N=77)	32 % (N=88)	27 % (13 %, 40 %)	13 % (1 %, 26 %)
IBDQ-remisjon^p					
Total populasjon ^d	37 % (N=190)	64 % (N=188)	64 % (N=190)	26 % (17 %, 36 %) ^e	26 % (16 %, 35 %) ^e
Naive for biologisk og JAK-hemmer ^f	49 % (N=108)	68 % (N=105)	74 % (N=96)	19 % (6 %, 32 %)	24 % (11 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk og/eller JAK-hemmer ^g	19 % (N=75)	58 % (N=77)	53 % (N=88)	38 % (26 %, 50 %)	35 % (23 %, 48 %)

-
- ^a Guselkumab 100 mg som en subkutan injeksjon hver 8. uke etter induksjonsregimet.
 - ^b Guselkumab 200 mg som en subkutan injeksjon hver 4. uke etter induksjonsregimet.
 - ^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
 - ^d Pasienter som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
 - ^e $p < 0,001$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
 - ^f Ytterligere 7 pasienter i placebogruppen, 6 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 6 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.
 - ^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) og/eller en januskinase (JAK)-hemmer ved ulcerøs kolitt.
 - ^h En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0.
 - ⁱ Ikke behov for behandling med kortikosteroider i minst 8 uker før uke 44 og oppfyller også kriteriene for klinisk remisjon ved uke 44.
 - ^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.
 - ^k En kombinasjon av histologisk tilheling [nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av krypter, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem] og endoskopisk tilheling som definert ovenfor.
 - ^l Reduksjon fra induksjonsbaseline i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.
 - ^m $p < 0,01$, justert behandlingsforskjell (95 % KI) basert på Cochran-Mantel-Haenszels metode justert for stratifiseringsfaktorer ved randomisering.
 - ⁿ En delskår for endoskopi på 0.
 - ^o Fatigue ble vurdert ved bruk av *PROMIS-Fatigue Short form 7a*. Fatiguerespons ble definert som en ≥ 7 poengs forbedring fra induksjonsbaseline som anses som klinisk relevant.
 - ^p Total IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*)-skår ≥ 170 .
 - ^q Pasienter som oppnådde klinisk remisjon 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i enten QUASAR induksjonsstudie eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie.
 - ^r Ytterligere 3 pasienter i placebogruppen, 3 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg og 3 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

I QUASAR IS og QUASAR MS ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt og tidligere behandling med en biologisk behandling eller JAK-hemmer.

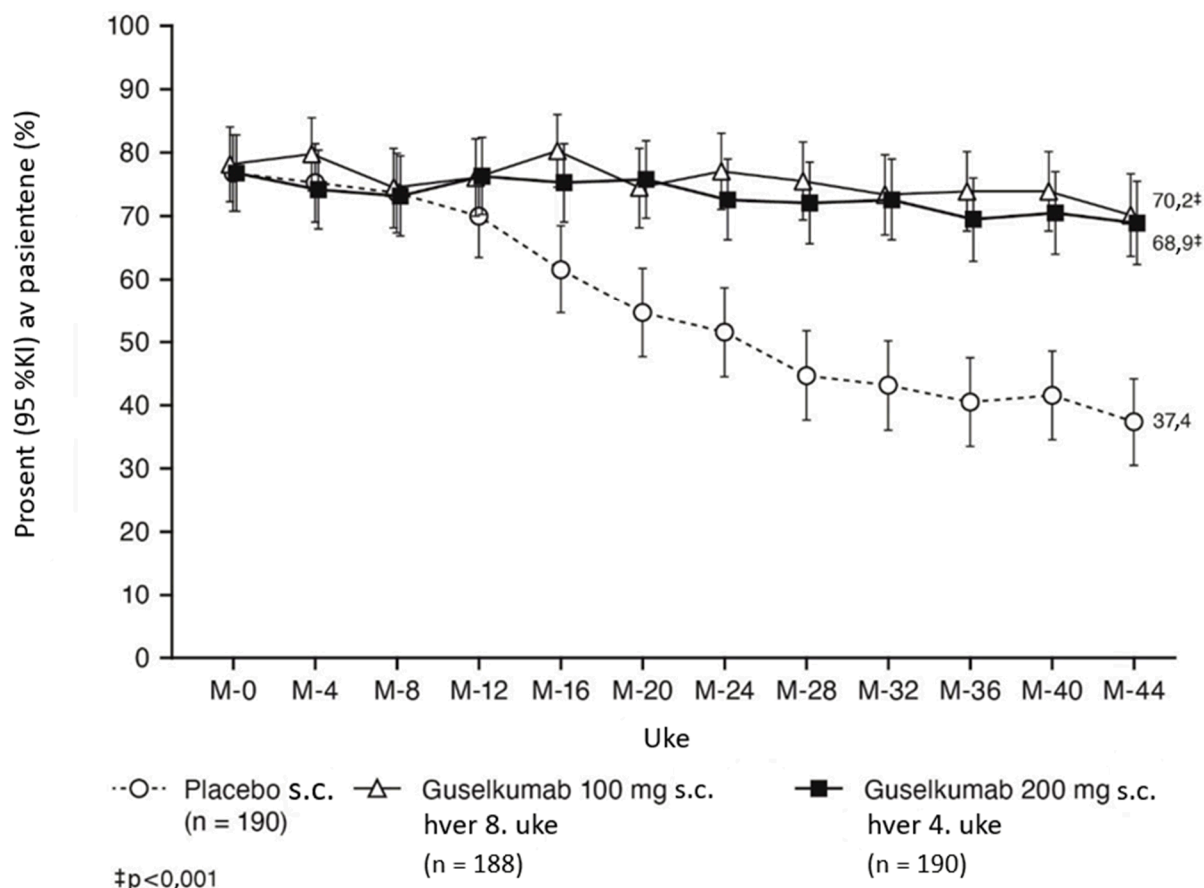
I QUASAR MS fikk pasienter med høy inflammatorisk belastning etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutant hver 8. uke. Klinisk relevante numeriske forskjeller på > 15 % ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter som hadde et CRP nivå på > 3 mg/l etter fullført induksjonsdosering for følgende endepunkter ved uke 44: klinisk remisjon (48 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), opprettholdt klinisk remisjon (88 % 200 mg hver 4. uke vs. 50 % 100 mg hver 8. uke), kortikosteroidfri klinisk remisjon (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 30 % 100 mg hver 8. uke), endoskopisk tilheling (52 % 200 mg hver 4. uke vs. 35 % 100 mg hver 8. uke) og histologisk-endoskopisk slimhinnetilheling (46 % 200 mg hver 4. uke vs. 29 % 100 mg hver 8. uke).

QUASAR MS inkluderte 31 pasienter med en induksjonsbaseline mMS på 4, inkludert en ES på 2 eller 3 og en RBS ≥ 1 , som oppnådde klinisk respons 12 uker etter intravenøs administrering av guselkumab i QUASAR IS eller QUASAR induksjonsdosefinnende studie. Hos disse pasientene var effekten med guselkumab i forhold til placebo for klinisk remisjon, klinisk respons og endoskopisk tilheling ved uke 44, sammenfallende med den totale populasjonen.

Symptomatisk remisjon over tid

I QUASAR MS vedvarte symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, og en delskår for rektalblødning på 0, til og med uke 44 i begge behandlingsgrupper med guselkumab, mens en reduksjon ble observert i placebogruppen (figur 1):

Figur 1: Andel av pasientene i symptomatisk remisjon til og med uke 44 i QUASAR MS



Uke 24-respondere på forlenget behandling med guselkumab

Pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, fikk guselkumab 200 mg subkutant ved uke 12, 16 og 20. I QUASAR IS var det 66/120 (55 %) pasienter behandlet med guselkumab som ikke hadde klinisk respons ved induksjonsuke 12, som oppnådde klinisk respons ved uke 24. Uke 24-respondere på guselkumab ble inkludert i QUASAR MS og fikk guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke. Ved uke 44 i QUASAR MS hadde 83/123 (67 %) av disse pasientene opprettholdt klinisk respons og 37/123 (30 %) oppnådde klinisk remisjon.

Gjenopprettet effekt etter tap av respons på guselkumab

Nitten pasienter som fikk guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke opplevde et første tap av respons (10 %) mellom uke 8 og 32 i QUASAR MS, fikk blindet dosering med 200 mg guselkumab subkutant hver 4. uke, og 11 av disse pasientene (58 %) oppnådde symptomatisk respons og 5 pasienter (26 %) oppnådde symptomatisk remisjon etter 12 uker.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ble definert som en Geboes histologisk skår ≤ 2 B.0 (fravær av nøytrofiler i slimhinner [både lamina propria og epitel], ingen kryptodeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev i henhold til Geboes graderingssystem). I QUASAR IS ble histologisk remisjon ved uke 12 oppnådd hos 40 % av pasientene behandlet med guselkumab og 19 % av pasientene i placebogruppen. I QUASAR MS ble histologisk remisjon ved uke 44 oppnådd hos 59 % og 61 % av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke og guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 27 % av pasientene i placebogruppen.

Normalisering av endoskopisk utseende av slimhinner ble definert som en ES på 0. I QUASAR IS ble endoskopisk normalisering ved uke 12 oppnådd hos 15 % av pasientene behandlet med guselkumab og 5 % av pasientene i placebogruppen.

Sammensatt histologisk-endoskopisk slimhinneresultat

Kombinert symptomatisk remisjon, endoskopisk normalisering, histologisk remisjon og fekal kalprotektin ≤ 250 mg/kg ved uke 44 ble oppnådd av en større andel av pasientene behandlet med guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 22 % og 28 % vs. 9 %).

Helserelatert livskvalitet

Ved uke 12 i QUASAR IS hadde pasienter som fikk guselkumab større og klinisk relevante forbedringer fra *baseline* sammenlignet med placebo i inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår og alle IBDQ domeneskårer (mage- og tarmsymptomer, inkludert abdominalsmerter og hyppig avføringsbehov, systemisk funksjon, emosjonell funksjon og sosial funksjon). Disse forbedringene vedvarte hos pasienter behandlet med guselkumab i QUASAR MS til og med uke 44.

Sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt

Frem til og med uke 12 i QUASAR IS, var det en lavere andel pasienter med sykehusinnleggelser relatert til ulcerøs kolitt i gruppen med guselkumab sammenlignet med placebo (1,9 %, 8/421 vs. 5,4 %, 15/280).

ASTRO

I ASTRO ble pasientene randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo.

Totalt 418 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 40 år (18 til 80 år), 38,8 % var kvinner og 64,6 % hadde hvit hudfarge, 28,9 % var asiater og 3,1 % var av afrikansk opprinnelse.

Inkluderte pasienter kunne bruke stabile doser av orale aminosalisylater, immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller orale kortikosteroider (opptil 20 mg/dag prednison eller tilsvarende). Ved baseline fikk 77,3 % av pasientene aminosalisylater, 20,1 % av pasientene fikk immunmodulerende midler og 32,8 % av pasientene fikk kortikosteroider. Samtidig bruk av biologiske behandlinger, JAK-hemmere eller S1PRM-er var ikke tillatt. Totalt 40,2 % av pasientene hadde tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, JAK-hemmer og/eller S1PRM, 58,1 % var naive overfor biologisk behandling, JAK-hemmer og S1PRM, og 1,7 % hadde tidligere mottatt, men ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

I ASTRO var det primære endepunktet klinisk remisjon ved uke 12 som definert av mMS. Sekundære endepunkter ved uke 12 omfattet symptomatisk remisjon, endoskopisk tilheling, klinisk respons og histologisk endoskopisk slimhinnetilheling (se tabell 5). Sekundære endepunkter ved uke 24 omfattet klinisk remisjon og endoskopisk tilheling (se tabell 6).

Tabell 5: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 12 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg subkutan induksjon ^a %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^b
Klinisk remisjon^c			
Total populasjon	6 % (N=139)	28 % (N=279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	9 % (N=79)	36 % (N=164)	27 % (18 %, 37 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	4 % (N=56)	16 % (N=112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatisk remisjon^d			
Total populasjon	21 % (N=139)	51 % (N=279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	25 % (N=79)	59 % (N=164)	34 % (22 %, 46 %)

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

^a Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8.

^b Den justerte behandlingsforskjellen og KI var basert på vanlig risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektorer og Sato-variansestimator. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^c En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra induksjonsbaseline, en delskår for rektalblødning på 0.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen og 3 pasienter i gruppen med guselkumab var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

ⁱ Reduksjon fra *baseline* i modifisert Mayo-skår på ≥ 30 % og ≥ 2 poeng, med enten ≥ 1 poengs reduksjon fra *baseline* i delskår for rektalblødning eller en delskår for rektalblødning på 0 eller 1.

^j En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet og Geboes-skår på $\leq 3,1$ (indikerer nøytrofilinfiltrasjon i < 5 % av kryptene, ingen kryptødeleggelse og ingen erosjoner, ulcerasjoner eller granulasjonsvev)

Tabell 6: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter ved uke 24 i ASTRO

Endepunkt	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. induksjon→ 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b %	Behandlingsforskjell vs. placebo (95 % KI) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinisk remisjon ^d					
Total populasjon	9 % (N=139)	35 % (N=139)	36 % (N=140)	26 % (17 %, 35 %) ^e	27 % (18 %, 36 %) ^e
Naive for biologisk, JAK- hemmer og S1PRM ^f	13 % (N=79)	49 % (N=81)	43 % (N=83)	37 % (24 %, 50 %)	31 % (18 %, 44 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	5 % (N=56)	16 % (N=57)	27 % (N=55)	10 % (-1 %, 21 %)	21 % (9 %, 34 %)

Endoskopisk tilheling ^h					
Total populasjon	12 % (N=139)	40 % (N=139)	45 % (N=140)	28 % (18 %, 38 %) ^c	33 % (23 %, 42 %) ^c
Naive for biologisk, JAK-hemmer og S1PRM ^f	18 % (N=79)	54 % (N=81)	52 % (N=83)	37 % (23 %, 51 %)	34 % (21 %, 48 %)
Tidligere behandlingssvikt på biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM ^g	5 % (N=56)	19 % (N=57)	36 % (N=55)	13 % (1 %, 25 %)	30 % (17 %, 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg s.c. injeksjon hver 8. uke.

^b Guselkumab 400 mg s.c. injeksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg s.c. injeksjon hver 4. uke.

^c Den justerte behandlingsforskjellen og KI var basert på felles risikoforskjell ved bruk av Mantel-Haenszels stratumvektor og Sato-variansestimater. Stratifiseringsvariablene som ble brukt var status for tidligere behandlingssvikt med biologisk, JAK-hemmer og/eller S1PRM (ja eller nei), og Mayo-endoskopi-delskår ved *baseline* (moderat [2] eller alvorlig [3]).

^d En delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra *baseline*, en delskår for rektalblødning på 0 og en delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

^e $p < 0,001$.

^f Ytterligere 4 pasienter i placebogruppen, 1 pasient i gruppen med guselkumab 100 mg og 2 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg var tidligere eksponert for, men hadde ikke oppnådd behandlingssvikt med en biologisk behandling, JAK-hemmer eller S1PRM.

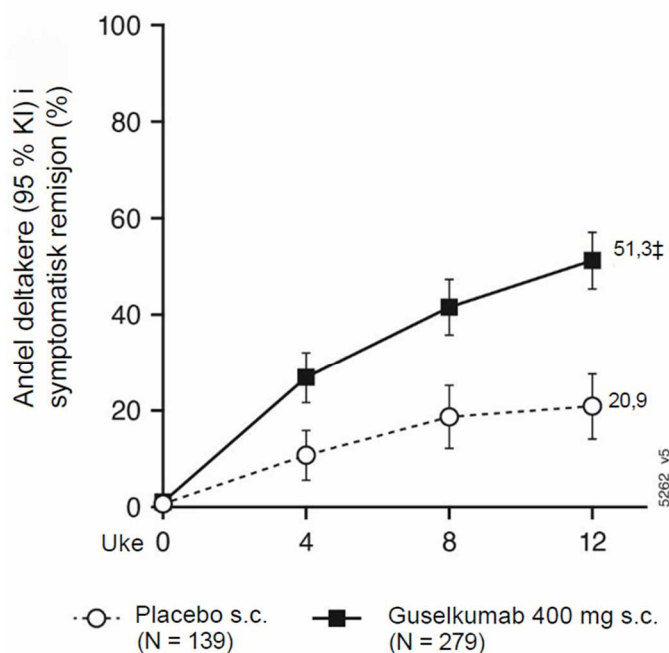
^g Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab), JAK-hemmer og/eller S1PRM ved ulcerøs kolitt.

^h En delskår for endoskopi på 0 eller 1 uten skjørhet.

Symptomatisk remisjon over tid

I ASTRO, med symptomatisk remisjon definert som en delskår for avføringsfrekvens på 0 eller 1 og ikke økt fra baseline, og en delskår for rektalblødning på 0 observert til og med uke 12, oppnådde en større andel pasienter i behandlingsgruppene med guselkumab symptomatisk remisjon sammenlignet med placebogruppen (figur 2):

Figur 2: Andel av pasienter i symptomatisk remisjon til og med uke 12 i ASTRO



$\#p < 0,001$

Delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens

Reduksjon i delskår for rektalblødning og avføringsfrekvens ble observert så tidlig som ved uke 2 hos pasienter behandlet med guselkumab sammenlignet med placebo.

Histologisk og endoskopisk evaluering

Histologisk remisjon ved uke 12 ble oppnådd hos 44 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon, sammenlignet med 20 % av pasientene på placebo.

Endoskopisk normalisering ved uke 24 ble oppnådd hos 21 % og 26 % av pasientene behandlet med henholdsvis guselkumab 400 mg subkutan induksjon, etterfulgt av guselkumab 100 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 16, og deretter hver 8. uke, eller guselkumab 200 mg administrert ved subkutan injeksjon ved uke 12, og deretter hver 4. uke, sammenlignet med 4 % av pasientene på placebo.

Abdominal smerter og hyppig avføringsbehov

En større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon sammenlignet med placebo hadde ingen abdominalsmerter (56 % vs. 31 %) og ingen hyppig avføringsbehov (49 % vs. 24 %) ved uke 12.

Helserelatert livskvalitet

Sykdomsspesifikk helserelatert livskvalitet ble målt med IBDQ. En større andel av pasientene i den kombinerte gruppen som fikk 400 mg guselkumab subkutant (61 %) oppnådde IBDQ-remisjon ved uke 12 sammenlignet med placebogruppen (34 %).

Crohns sykdom

Effekt og sikkerhet av guselkumab ble evaluert i tre kliniske fase III-studier hos voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som hadde hatt utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller som ikke har tålt enten orale kortikosteroider, konvensjonelle immunmodulerende midler (AZA, 6-MP, MTX) og/eller biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab): to identisk designede 48 ukers multisenter, randomiserte, dobbeltblindede, parallellgruppestudier med placebo- og aktiv kontroll (ustekinumab) (GALAXI 2 og GALAXI 3) og én 24 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppestudie (GRAVITI). Alle tre studier hadde et design med behandling gjennom hele studien: pasienter randomisert til guselkumab (eller ustekinumab for GALAXI 2 og GALAXI 3) fortsatte med denne behandlingstildelingen så lenge studien varte.

GALAXI 2 og GALAXI 3

I fase III-studiene GALAXI 2 og GALAXI 3 ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en Crohns sykdomsaktivitetsindeks [CDAI]-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en SES-CD (*Simple Endoscopic Score for CD*) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom). Tilleggsriterier for GALAXI 2/3 inkluderte en gjennomsnittlig daglig avføringsfrekvens (SF) > 3 eller gjennomsnittlig daglig abdominalsmerter (AP)-skår > 1 .

I GALAXI 2- og GALAXI 3-studiene ble pasienter randomisert i forholdet 2:2:2:1 til å få guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller ustekinumab ca. 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller placebo. Placebo ikke-responsdere fikk ustekinumab med oppstart i uke 12.

Totalt 1 021 pasienter ble evaluert i GALAXI 2 (n=508) og GALAXI 3 (n=513). Median alder var 34 år (18 til 83 år), 57,6 % var menn og 74,3 % hadde hvit hudfarge, 21,3 % var asiater og 1,5 % var av afrikansk opprinnelse.

I GALAXI 2 hadde 52,8 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 7,5 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,9 % var naive overfor biologisk behandling og 5,3 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 37,4 % av pasientene orale kortikosteroider og 29,9 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

I GALAXI 3 hadde 51,9 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling (50,3 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med minst 1 tidligere anti-TNF α -behandling, 9,6 % var intolerante eller hadde hatt behandlingssvikt med tidligere vedolizumabbehandling), 41,5 % var naive overfor biologisk behandling og 6,6 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 36,1 % av pasientene orale kortikosteroider og 30,2 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo i GALAXI 2 og GALAXI 3 er presentert i tabell 7 (uke 12) og 8 (uke 48). Resultatene for de viktigste sekundære endepunktene i uke 48 sammenlignet med ustekinumab er presentert i tabell 9 og 10.

Tabell 7: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenøs induksjon ^a %
Ko-primære effektendepunkter				
Klinisk remisjon^b ved uke 12				
Total populasjon	22 % (N=76)	47 % ⁱ (N=289)	15 % (N=72)	47 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	18 % (N=34)	50 % (N=121)	15 % (N=27)	50 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	23 % (N=39)	45 % (N=150)	15 % (N=39)	47 % (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 12				
Total populasjon	11 % (N=76)	38 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	36 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	15 % (N=34)	51 % (N=121)	22 % (N=27)	41 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	5 % (N=39)	27 % (N=150)	8 % (N=39)	31 % (N=150)
Viktigste sekundære effektendepunkter				
PRO-2-remisjon^f ved uke 12				
Total populasjon	21 % (N=76)	43 % ⁱ (N=289)	14 % (N=72)	42 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	24 % (N=34)	43 % (N=121)	15 % (N=27)	47 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	13 % (N=39)	41 % (N=150)	13 % (N=39)	39 % (N=150)
Fatiguerespons^g ved uke 12				
Total populasjon	29 % (N=76)	45 % ⁱ (N=289)	18 % (N=72)	43 % ⁱ (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	32 % (N=34)	48 % (N=121)	19 % (N=27)	46 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	26 % (N=39)	41 % (N=150)	18 % (N=39)	43 % (N=150)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 12				
Total populasjon	1 % (N=76)	15 % (N=289)	8 % (N=72)	16 % (N=293)
Naive for biologisk behandling ^c	3 % (N=34)	22 % (N=121)	19 % (N=27)	25 % (N=123)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^d	0 % (N=39)	9 % (N=150)	0 % (N=39)	9 % (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 – To behandlingsgrupper med guselkumab ble kombinert i denne kolonnen da pasientene fikk det samme intravenøse induksjonsdoserregimet før uke 12.
- ^b Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150.
- ^c Ytterligere 9 pasienter i placebogruppen og 38 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg intravenøst var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt behandlingssvikt med en biologisk behandling.
- ^d Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere eller vedolizumab) ved Crohns sykdom.
- ^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^f PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.
- ^g Fatiguerespons er definert som forbedring på ≥ 7 poeng i *PROMIS-Fatigue Short form 7a*.
- ^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabell 8: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b	Placebo (N=72)	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^b
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^c ved uke 48^f						
Total populasjon	12 % (N=76)	45 % ^e (N=143)	51 % ^e (N=146)	14 % (N=72)	44 % ^e (N=143)	48 % ^e (N=150)
Endoskopisk respons^d ved uke 48^f						
Total populasjon	7 % (N=76)	38 % ^e (N=143)	38 % ^e (N=146)	6 % (N=72)	33 % ^e (N=143)	36 % ^e (N=150)

- ^a Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.
- ^c Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.
- ^d Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Deltakere som oppfylte kriterier for utilstrekkelig respons ved uke 12 ble ansett som ikke-respondere ved uke 48, uavhengig av behandlingsgruppe.

Tabell 9: Andel av pasientene som nådde viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon ^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon ^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48						
Total populasjon	39 % (N=143)	42 % (N=143)	49 % (N=146)	28 % (N=148)	41 % ^k (N=143)	45 % ^k (N=150)
Endoskopisk respons^e ved uke 48ⁱ						
Total populasjon	42 % (N=143)	49 % (N=143)	56 % (N=146)	32 % (N=148)	47 % (N=143)	49 % (N=150)

Endoskopisk remisjon^f ved uke 48						
Total populasjon	20 % (N=143)	27 % (N=143)	24 % (N=146)	13 % (N=148)	24 % ^k (N=143)	19 % (N=150)
Klinisk remisjon^g ved uke 48						
Total populasjon	65 % (N=143)	64 % (N=143)	75 % (N=146)	61 % (N=148)	66 % (N=143)	66 % (N=150)
Kortikosteroidfri klinisk remisjon^h ved uke 48^l						
Total populasjon	61 % (N=143)	63 % (N=143)	71 % (N=146)	59 % (N=148)	64 % (N=143)	64 % (N=150)
Vedvarende klinisk remisjonⁱ ved uke 48						
Total populasjon	45 % (N=143)	46 % (N=143)	52 % (N=146)	39 % (N=148)	50 % (N=143)	49 % (N=150)
PRO-2-remisjon^j ved uke 48						
Total populasjon	59 % (N=143)	60 % (N=143)	69 % (N=146)	53 % (N=148)	58 % (N=143)	56 % (N=150)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^f Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

^g Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

^h Kortikosteroidfri klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 ved uke 48 og ikke bruk av kortikosteroider ved uke 48.

ⁱ Vedvarende klinisk remisjon er definert som CDAI < 150 ved $\geq 80\%$ av alle besøk mellom uke 12 og uke 48 (minst 8 av 10 besøk), som må inkludere uke 48.

^j PRO-2-remisjon er definert som gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

^k $p < 0,05$

^l Responser ved uke 48 ble evaluert uavhengig av klinisk respons ved uke 12

Tabell 10: Andel av pasientene som nådde effektendepunkter med guselkumab mot ustekinumab ved uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon → 90 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^a	Guselkumab intravenøs induksjon → 100 mg hver 8. uke subkutan injeksjon^b	Guselkumab intravenøs induksjon → 200 mg hver 4. uke subkutan injeksjon^c
Klinisk remisjon ved uke 48 og endoskopisk respons^d ved uke 48			
Total populasjon	34 % (N=291)	42 % (N=286)	47 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	51 % (N=116)	55 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	26 % (N=156)	37 % (N=153)	41 % (N=147)
Endoskopisk respons^g ved uke 48			
Total populasjon	37 % (N=291)	48 % (N=286)	53 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	43 % (N=121)	59 % (N=116)	59 % (N=128)

Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	31 % (N=156)	43 % (N=153)	47 % (N=147)
Endoskopisk remisjon^h ved uke 48			
Total populasjon	16 % (N=291)	25 % (N=286)	21 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	19 % (N=121)	34 % (N=116)	27 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	13 % (N=156)	21 % (N=153)	14 % (N=147)
Klinisk remisjonⁱ ved uke 48			
Total populasjon	63 % (N=291)	65 % (N=286)	70 % (N=296)
Naive for biologisk behandling ^e	75 % (N=121)	73 % (N=116)	77 % (N=128)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^f	53 % (N=156)	61 % (N=153)	64 % (N=147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenøs induksjon ved uke 0 etterfulgt av ustekinumab 90 mg subkutant hver 8. uke i inntil 48 uker.

^b Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke i inntil 48 uker.

^c Guselkumab 200 mg intravenøs induksjon ved uke 0, uke 4 og uke 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke i inntil 48 uker.

^d En kombinasjon av klinisk remisjon og endoskopisk respons som definert nedenfor.

^e Ytterligere 14 pasienter i gruppen med ustekinumab, 21 pasienter i gruppen med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 100 mg subkutant hver 8. uke var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^f Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

^g Endoskopisk respons er definert som $\geq 50\%$ forbedring fra *baseline* i SES-CD-skår eller SES-CD-skår ≤ 2 .

^h Endoskopisk remisjon er definert som SES-CD-skår ≤ 2 .

ⁱ Klinisk remisjon er definert som CDAI-skår < 150 .

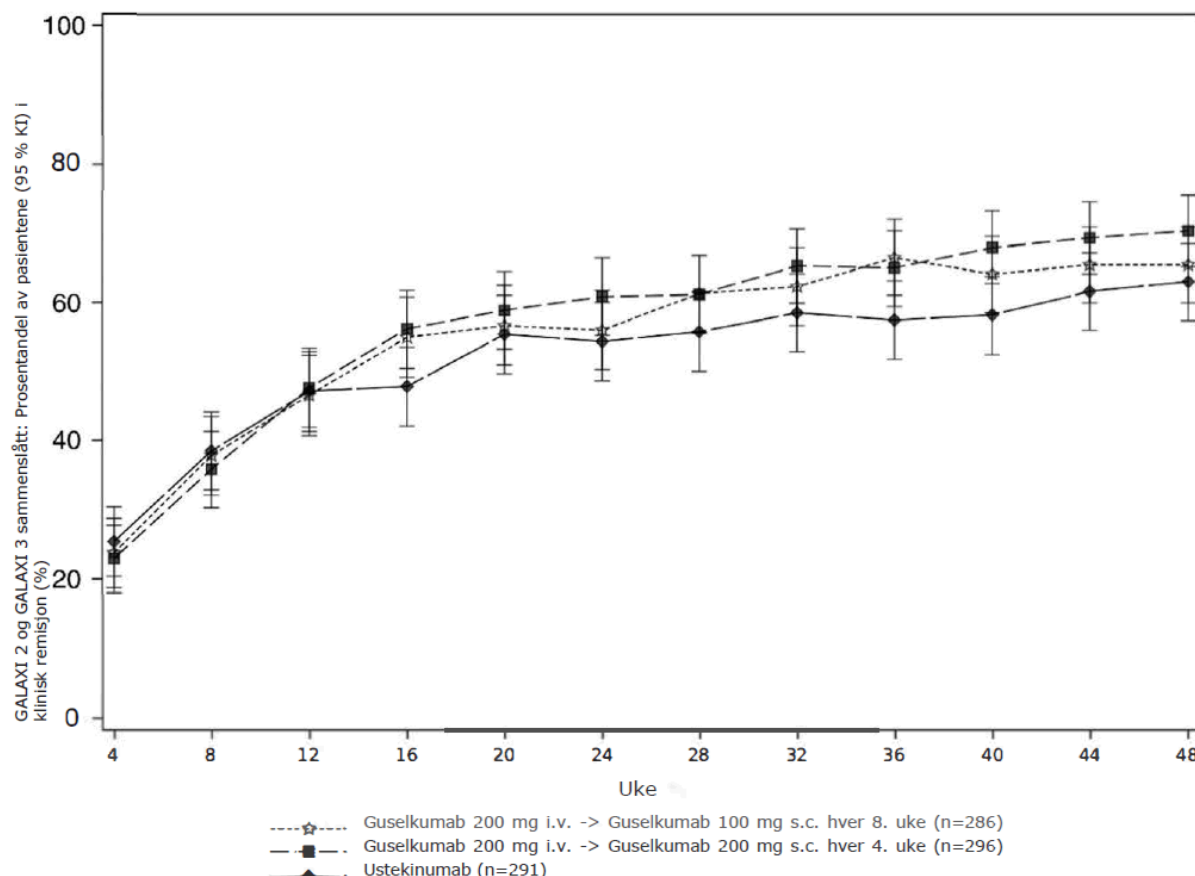
I GALAXI 2 og GALAXI 3 ble effekt og sikkerhet av guselkumab konsekvent bekreftet uavhengig av alder, kjønn, etnisitet og kroppsvekt.

I subpopulasjonsanalysen av de sammenslåtte GALAXI fase III-studiene, fikk pasienter med høy inflammasjonsbyrde etter fullført induksjonsdosering ytterligere effekt av vedlikeholdsdoseregime med guselkumab 200 mg subkutant hver 4. uke sammenlignet med 100 mg subkutant hver 8. uke. En klinisk relevant forskjell ble observert mellom de to dosegruppene med guselkumab hos pasienter med et CRP-nivå på > 5 mg/l etter fullført induksjon, for endepunktene klinisk remisjon ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 54,1% vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 71,0 %), endoskopisk respons ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 36,5 % vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 50,5 %) og PRO-2-remisjon ved uke 48 (100 mg subkutant hver 8. uke: 51,8 % vs. 200 mg subkutant hver 4. uke: 61,7 %).

Klinisk remisjon over tid

CDAI-skår ble registrert ved hvert pasientbesøk. Andelen av pasienter i klinisk remisjon til og med uke 48 er presentert i figur 3.

Figur 3: Andel av pasientene i klinisk remisjon til og med uke 48 i GALAXI 2 og GALAXI 3 sammenslått



Helserelatert livskvalitet

Større forbedringer fra *baseline* ble sett ved uke 12 i behandlingsgruppene med guselkumab sammenlignet med placebo for inflammatorisk tarmsykdom (IBD)-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår. Forbedringene vedvarte til og med uke 48 i begge studier.

GRAVITI

I fase III-studien GRAVITI ble moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom definert som en CDAI-skår på ≥ 220 og ≤ 450 og en CD (SES-CD) på ≥ 6 (eller ≥ 4 for pasienter med isolert ileumsykdom) og en gjennomsnittlig daglig SF ≥ 4 eller en gjennomsnittlig daglig AP-skår ≥ 2 .

I GRAVITI ble pasienter randomisert i forholdet 1:1:1 til å få guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 8. uke, eller guselkumab 400 mg subkutan induksjon ved uke 0, 4 og 8 etterfulgt av guselkumab 200 mg subkutan vedlikeholdsdose hver 4. uke, eller placebo. Alle pasientene i placebogruppen som oppfylte kriterier for redningsbehandling fikk induksjonsdoseringsen med guselkumab 400 mg subkutan ved uke 16, 20 og 24 etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke.

Totalt 347 pasienter ble evaluert. Pasientenes median alder var 36 år (18 til 83 år), 58,5 % var menn og 66 % hadde hvit hudfarge, 21,9 % var asiater og 2,6 % var av afrikansk opprinnelse.

I GRAVITI hadde 46,4 % av pasientene tidligere hatt behandlingssvikt med minst én biologisk behandling, 46,4 % var naive overfor biologisk behandling og 7,2 % hadde tidligere mottatt, men ikke fått behandlingssvikt med en biologisk behandling. Ved *baseline* fikk 29,7 % av pasientene orale kortikosteroider og 28,5 % av pasientene fikk konvensjonelle immunmodulerende midler.

Resultatene for de ko-primære og viktigste sekundære endepunktene sammenlignet med placebo ved uke 12 er presentert i tabell 11.

Tabell 11: Andel av pasientene som nådde ko-primære og viktigste sekundære effektendepunkter med guselkumab mot placebo ved uke 12 i GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutan injeksjon ^a
Ko-primære effektendepunkter		
Klinisk remisjon^b ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	56 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	25 % (N=56)	50 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	60 % (N=108)
Endoskopisk respons^f ved uke 12		
Total populasjon	21 % (N=117)	41 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	27 % (N=56)	49 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	33 % (N=108)
Viktigste sekundære effektendepunkter		
Klinisk respons^g ved uke 12		
Total populasjon	33 % (N=117)	73 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	38 % (N=56)	68 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	28 % (N=53)	78 % (N=108)
PRO-2-remisjon^h ved uke 12		
Total populasjon	17 % (N=117)	49 % ^c (N=230)
Naive for biologisk behandling ^d	18 % (N=56)	44 % (N=105)
Svikt ved tidligere biologisk behandling ^e	17 % (N=53)	52 % (N=108)

^a Guselkumab 400 mg subkutan ved uke 0, uke 4 og uke 8

^b Klinisk remisjon: CDAI-skår < 150

^c p < 0,001

^d Ytterligere 8 pasienter i placebogruppen og 17 pasienter i gruppen med guselkumab 400 mg subkutan var tidligere eksponert for, men hadde ikke hatt svikt med en biologisk behandling.

^e Inkluderer utilstrekkelig respons, tap av respons og intoleranse overfor biologisk behandling (TNF-hemmere, vedolizumab) ved Crohns sykdom.

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

^g Klinisk respons: ≥ 100 poengs reduksjon fra *baseline* i CDAI-skår eller CDAI-skår < 150.

^h PRO-2-remisjon: gjennomsnittlig daglig AP-skår på eller under 1 og gjennomsnittlig daglig SF-skår på eller under 3, og ingen forverring i AP eller SF fra *baseline*.

Klinisk remisjon ved uke 24 ble oppnådd av en signifikant større andel av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke sammenlignet med placebo (henholdsvis 60,9 % og 58,3 % vs. 21,4 %, begge p-verdier < 0,001). Klinisk remisjon ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 60 % og 66,1 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Endoskopisk respons ved uke 48 ble oppnådd hos henholdsvis 44,3 % og 51,3 % av pasientene behandlet med guselkumab 400 mg subkutan induksjon etterfulgt av guselkumab 100 mg subkutan hver 8. uke eller 200 mg subkutan hver 4. uke (begge p-verdier < 0,001 sammenlignet med placebo).

Helserelatert livskvalitet

I GRAVITI ble klinisk relevante forbedringer observert i IBD-spesifikk livskvalitet målt med IBDQ totalskår ved uke 12 og uke 24 sammenlignet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med guselkumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved ulcerøs kolitt og Crohns sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon hos friske forsøkspersoner nådde guselkumab en gjennomsnittlig ($\pm$ SD) maksimal serumkonsentrasjon ($C_{\max}$) på $8,09 \pm 3,68$ mikrog/ml omtrent 5,5 dager etter dosering. Absolutt biotilgjengelighet av guselkumab etter en 100 mg subkutan enkeltinjeksjon ble anslått å være ca. 49 % hos friske forsøkspersoner.

Hos pasienter med plakkpsoriasis, etter subkutan administrering av 100 mg guselkumab ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, ble *steady-state* serumkonsentrasjon av guselkumab oppnådd ved uke 20. Ved *steady-state* var gjennomsnittlig ($\pm$ SD) laveste serumkonsentrasjon av guselkumab i to fase III-studier hos pasienter med plakkpsoriasis $1,15 \pm 0,73$ mikrog/ml og $1,23 \pm 0,84$ mikrog/ml. Farmakokinetikken til guselkumab hos pasienter med psoriasisartritt var tilsvarende som hos pasienter med psoriasis. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg ved uke 0 og 4 og deretter hver 8. uke, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* også ca. 1,2 mikrog/ml. Etter subkutan administrering av guselkumab 100 mg hver 4. uke var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* ca. 3,8 mikrog/ml.

Farmakokinetikken til guselkumab var lignende hos pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. Etter det anbefalte intravenøse induksjonsdoseregimet med guselkumab 200 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 på 68,27 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 70,5 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom.

Etter det anbefalte subkutane induksjonsdoseregimet med guselkumab 400 mg ved uke 0, 4 og 8, var gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon av guselkumab ved uke 8 anslått å være 28,8 mikrog/ml hos pasienter med ulcerøs kolitt og 27,7 mikrog/ml hos pasienter med Crohns sykdom. Total systemisk eksponering (AUC) etter det anbefalte induksjonsdoseregimet var tilsvarende etter subkutan og intravenøs induksjon.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med ulcerøs kolitt, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,4 mikrog/ml og 10,7 mikrog/ml.

Etter subkutan vedlikeholdsdosering med guselkumab 100 mg hver 8. uke eller guselkumab 200 mg hver 4. uke hos pasienter med Crohns sykdom, var gjennomsnittlig laveste serumkonsentrasjon av guselkumab ved *steady-state* henholdsvis ca. 1,2 mikrog/ml og 10,1 mikrog/ml.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum i terminalfasen (V_z) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var ca. 7 til 10 liter på tvers av studier.

Biotransformasjon

Den eksakte metabolismeveien til guselkumab har ikke blitt fastslått. Som humant IgG mAb, forventes guselkumab å nedbrytes til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Gjennomsnittlig systemisk clearance (CL) etter en intravenøs enkeltdose gitt til friske forsøkspersoner var 0,288 til 0,479 liter/døgn på tvers av studier. Gjennomsnittlig halveringstid ($T_{1/2}$) for guselkumab var ca. 17 dager hos friske forsøkspersoner, ca. 15 til 18 dager hos pasienter med plakkpsoriasis på tvers av studier og ca. 17 dager hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser indikerer at samtidig bruk av NSAID, AZA, 6-MP, orale kortikosteroider og csDMARD som MTX, ikke påvirker clearance av guselkumab.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering av guselkumab (C_{max} og AUC) økte omtrent doseproporsjonalt etter en subkutan enkeltinjeksjon ved doser fra 10 mg til 300 mg hos friske forsøkspersoner eller pasienter med plakkpsoriasis. Serumkonsentrasjonen av guselkumab var omtrent doseproporsjonal etter intravenøs administrering hos pasienter med ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til guselkumab hos pediatriske pasienter med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom har ikke blitt fastslått.

Eldre pasienter

Ingen spesifikke studier er utført med eldre pasienter. Av de 1 384 plakkpsoriasispatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier og inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var 70 pasienter 65 år eller eldre, inkludert 4 pasienter som var 75 år eller eldre. Av de 746 psoriasisartrittpatientene eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier, var totalt 38 pasienter 65 år eller eldre, og ingen pasienter var 75 år eller eldre. Av de 859 pasientene med ulcerøs kolitt eksponert for guselkumab i kliniske fase II/III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 52 pasienter 65 år eller eldre, og 9 pasienter var 75 år eller eldre. Av de 1 009 pasientene med Crohns sykdom eksponert for guselkumab i kliniske fase III-studier som ble inkludert i den populasjonsfarmakokinetiske analysen, var totalt 39 pasienter 65 år eller eldre, og 5 pasienter var 75 år eller eldre.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med plakkpsoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom indikerte ingen åpenbare endringer i CL/F-estimat hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år, noe som indikerer at dosejustering ikke er nødvendig hos eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å fastslå effekten av nedsatt nyre- eller leverfunksjon på farmakokinetikken til guselkumab. Nyreeliminering av intakt guselkumab, et IgG mAb, forventes å være liten og av liten betydning. Tilsvarende forventes ikke nedsatt leverfunksjon å påvirke clearance av guselkumab da IgG mAbs hovedsakelig elimineres ved intracellulær katabolisme. Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hadde kreatininclearance eller leverfunksjon ingen relevant effekt på clearance av guselkumab.

Kroppsvekt

Clearance og distribusjonsvolumet av guselkumab øker med økende kroppsvekt, men observerte kliniske studiedata indikerer at dosejustering for kroppsvekt ikke er nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksitet eller pre- og postnatal utvikling.

I toksisitetstester ved gjentatt dosering hos cynomolgusaper ble guselkumab godt tolerert ved intravenøs og subkutan administrering. En ukentlig subkutan dose på 50 mg/kg til aper ga eksponerings (AUC)-verdier som var minst 23 ganger maksimal klinisk eksponering etter en dose på 200 mg gitt intravenøst. Det ble heller ikke registrert ugunstig immuntoksitet eller kardiovaskulære sikkerhetsfarmakologiske effekter ved gjennomføring av toksisitetstester ved gjentatt dosering eller i en målrettet studie av kardiovaskulær sikkerhetsfarmakologi hos cynomolgusaper.

Ingen preneoplastiske forandringer ble observert ved histopatologiske undersøkelser av dyr behandlet i inntil 24 uker, eller etter en 12 ukers utvaskingsperiode hvor virkestoffet kunne påvises i serum.

Ingen mutagenitets- eller karsinogenitetsstudier er utført med guselkumab.

Guselkumab kunne ikke påvises i melk fra cynomolgusaper målt på dag 28 postnalt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Dinatriumedetatdihydrat

Histidin

Histidinmonohydrokloridmonohydrat

Metionin

Polysorbat 80 (E 433)

Sukrose

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Tremfya skal kun fortynnes med 0,9 % natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning. Tremfya skal ikke administreres samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Fortynnet infusjonsvæske, oppløsning

Fortynnet infusjonsvæske, oppløsning kan oppbevares ved romtemperatur opptil 25 °C i opptil 10 timer. Oppbevaringstid ved romtemperatur starter straks den fortynnede oppløsningen er tilberedt. Infusjonen skal fullføres innen 10 timer etter fortynning i infusjonsposen.

Skal ikke fryses.

Kast ubrukte rester av infusjonsvæske, oppløsning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Uåpnet hetteglass

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning i hetteglass av klart type I-glass med propp av brombutylgummi, aluminiumsforsegling og vippelukk av polypropylen.

Tremfya er tilgjengelig i en pakning med 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Tremfya oppløsning til intravenøs infusjon må fortynnes, tilberedes og infunderes av helsepersonell med bruk av aseptisk teknikk. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Sjekk Tremfya visuelt for partikler og misfarging før administrering. Tremfya er en klar og fargeløs til svakt gul oppløsning som kan inneholde små gjennomskinnelige partikler. Skal ikke brukes dersom væsken inneholder store partikler, er misfarget eller uklar.

Instruksjoner for fortynning og administrering

Tilsett Tremfya i en 250 ml intravenøs infusjonspose med 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske som følger:

1. Trekk opp og kast 20 ml av 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæsken fra 250 ml infusjonsposen, som er tilsvarende volumet av Tremfya som skal tilsettes.
2. Trekk opp 20 ml Tremfya fra hetteglasset og tilsett det til den 250 ml intravenøse infusjonsposen med 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske til en endelig konsentrasjon på 0,8 mg/ml. Bland den fortynnede oppløsningen forsiktig. Kast hetteglasset med eventuelle rester av oppløsning.
3. Undersøk den fortynnede oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før infusjon. Infunder den fortynnede oppløsningen over en periode på minst én time.
4. Bruk kun et infusjonssett med integrert («in-line»), sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
5. Tremfya skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler.
6. Ikke anvendt legemiddel skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1234/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. november 2017
Dato for siste fornyelse: 15. juli 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Irland

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL FERDIGFYLT PENN****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 45 mg/0,45 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab
Til pediatriske pasienter fra 6 år og eldre med kroppsvekt under 40 kg

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 45 mg guselkumab i 0,45 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn (VarioJect)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN TIL PEDIATRISK BRUK

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremfya 45 mg/0,45 ml injeksjonsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,45 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/004 (2 pakninger, hver inneholdende 1 ferdigfylt sprøyte)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte
Komponent i multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

Les hele bruksanvisningen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTMERKING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/003 (2 pakninger, hver inneholdende 1 ferdigfylt penn)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn
Komponent i multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

Les hele bruksanvisningen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER

EU/1/17/1234/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/010

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/011 (2 pakninger, hver inneholdende 1 ferdigfylt penn)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt penn
Komponent i multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/011

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

Multipakning: 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/007 (2 pakninger, hver inneholdende 1 ferdigfylt sprøyte)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte
Komponent i multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

PushPen

1 ferdigfylt penn

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

PushPen

Multipakning: 2 (2 pakninger à 1) ferdigfylte penner

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/009 (2 pakninger, hver inneholdende 1 ferdigfylt penn)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERKARTONG TIL MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

PushPen

1 ferdigfylt penn

Komponent i multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

tremfya 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR FERDIGFYLT PENN

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske
guselkumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG TIL HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
guselkumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Hvert hetteglass inneholder 200 mg guselkumab i 20 ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Dinatriumedetatdihydrat, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

200 mg/20 ml

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Til i.v. bruk etter fortynning.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1234/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT FOR HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Tremfya 200 mg sterilt konsentrat
guselkumab

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til i.v. bruk etter fortynning.
Skal ikke ristes.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

200 mg/20 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tremfya 45 mg/0,45 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn guselkumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg. Dette pakningsvedlegget er skrevet til personen som tar legemidlet. Hvis du er en forelder eller omsorgsperson som skal gi Tremfya til et barn, vennligst les denne informasjonen nøye.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tremfya
3. Hvordan du bruker Tremfya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tremfya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot

Tremfya inneholder virkestoffet guselkumab som er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff.

Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til et protein kalt IL-23, som er tilstede i økte nivåer hos personer med psoriasis.

Plakkpsoriasis hos barn

Tremfya brukes til behandling av barn fra 6 år og eldre med moderat til alvorlig "plakkpsoriasis", en betennelsestilstand som rammer huden.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og redusere tegn og symptomer, som avskalling og rødhet.

2. Hva du må vite før du bruker Tremfya

Bruk ikke Tremfya

- dersom du er allergisk overfor guselkumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du bruker Tremfya dersom du tror at du kan være allergisk.
- dersom du har en aktiv infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya:

- dersom du behandles for en infeksjon
- dersom du har en infeksjon som ikke går over eller som stadig kommer tilbake
- dersom du har tuberkulose eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose
- dersom du tror at du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon (se nedenfor, under "Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner")

- dersom du nylig har blitt vaksinert eller dersom du skal vaksineres under behandlingen med Tremfya. Barn skal få påfyll med relevante vaksiner for alderen, før de starter med Tremfya.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner

Tremfya kan muligens forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på tegn på slike tilstander mens du tar Tremfya.

Tegn eller symptomer på infeksjoner kan omfatte feber eller influensaliknende symptomer; muskelsmerter; hoste; kortpustethet; svis ved vannlating eller hyppigere vannlating enn vanlig; blod i slim; vekttap; diaré eller magesmerter; varm, rød eller verkende hud eller sår på kroppen som skiller seg fra din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker, ørhet eller svimmelhet og elveblest (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4).

Avbryt behandlingen med Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du merker tegn som tyder på en mulig alvorlig allergisk reaksjon eller en infeksjon.

Barn

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 år da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tremfya

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig er vaksinert eller skal vaksineres. Det er noen typer vaksiner (levende vaksiner) du ikke skal få mens du bruker Tremfya.

Graviditet og amming

- Tremfya skal ikke brukes under graviditet da effekten av dette legemidlet på gravide kvinner ikke er kjent. Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, skal du unngå å bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Tremfya og i minst 12 uker etter siste dose med Tremfya. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør bli enige om du skal amme eller bruke Tremfya.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Tremfya påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Tremfya inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,3 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tremfya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Tremfya gis og hvor lenge

Legen bestemmer hvor lenge du trenger å bruke Tremfya.

Plakkpsoriasis hos barn fra 6 år

Barn som veier mindre enn 40 kg:

- Den anbefalte dosen av Tremfya til barn som veier mindre enn 40 kg avhenger av kroppsvekten. Legen vil fortelle deg riktig dose du skal bruke.
- En ferdigfylt penn som inneholder 45 mg/0,45 ml Tremfya brukes til å gi deg dosen ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke.

Barn som veier 40 kg eller mer:

- Til barn som veier 40 kg eller mer, er en 100 mg ferdigfylt sprøyte tilgjengelig.

I begynnelsen vil lege eller sykepleier injisere Tremfya. Legen kan bestemme at din omsorgsperson kan gi deg Tremfya etter å ha fått nødvendig opplæring i hvordan Tremfya skal injiseres. Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om injeksjonen din.

For detaljerte instruksjoner om hvordan du bruker Tremfya, les "Bruksanvisningen" som er vedlagt i esken nøye før bruk.

Dersom du tar for mye av Tremfya

Informér legen dersom du har fått for mye av Tremfya eller dosen har blitt gitt tidligere enn foreskrevet.

Dersom du har glemt å ta Tremfya

Informér legen dersom du har glemt å injisere en dose med Tremfya.

Dersom du avbryter behandling med Tremfya

Du skal ikke avbryte behandling med Tremfya uten å snakke med legen først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Stopp å bruke Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mulig alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) - tegn kan omfatte:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- sterk kløe i huden med rødt utslett eller hevede kuler
- ørhet, lavt blodtrykk eller svimmelhet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er milde til moderate. Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- luftveisinfeksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- leddsmerter (artralgi)

- diaré
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslett
- rødhet, irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofiler
- herpes simplex-infeksjoner
- soppinfeksjon i huden, f.eks. mellom tærne (f.eks. fotsopp)
- omgangssyke (gastroenteritt)
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tremfya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten til den ferdigfylte pennen og ytteresken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store partikler. La den ferdigfylte pennen ligge i esken etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før bruk.

Dette legemidlet er til engangsbruk. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremfya

- Virkestoff er guselkumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 45 mg guselkumab i 0,45 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Tremfya inneholder polysorbat 80").

Hvordan Tremfya ser ut og innholdet i pakningen

Tremfya er en klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske). Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder én ferdigfylt penn.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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: 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

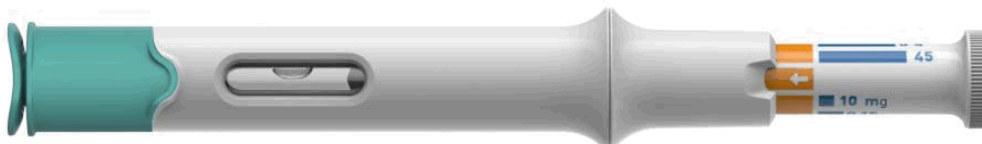
Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Bruksanvisning
Tremfya 45 mg/0,45 ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
Til pediatriske pasienter under 40 kg

UTSTYR TIL ENGANGSBRUK

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan Tremfya injiseres.



Kjenn dosen din.

Viktig informasjon du må vite om før du injiserer Tremfya

Tremfya leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk som tillater deg å manuelt velge en spesifikk, foreskrevet dose.

Dersom du er usikker på hva som er riktig dose, snakk med legen før injisering.

Dersom legen bestemmer at en omsorgsperson kan gi deg Tremfya-injeksjoner hjemme, **skal vedkommende få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Tremfya, før bruk av den ferdigfylte pennen.** Kontakt lege dersom omsorgspersonen din ikke har fått opplæring eller har spørsmål.

Les denne bruksanvisningen før bruk av Tremfya ferdigfylt penn og hver gang du får en ny ferdigfylt penn. Det kan komme ny informasjon.

Denne bruksanvisningen erstatter ikke samtale med legen om din medisinske tilstand eller behandling. Les også pakningsvedlegget nøye før du starter injeksjonen og diskuter eventuelle spørsmål du måtte ha med legen eller sykepleieren.

Hver ferdigfylte penn kan kun brukes én gang. Kast den brukte ferdigfylte pennen etter én dose, selv om det fortsatt er legemiddel igjen i den.

Du skal ikke gjenbruke den ferdigfylte pennen.



Informasjon om oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C–8 °C.

Skal ikke fryses.

Ikke rist den ferdigfylte pennen.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i originalpakningen for å beskytte mot lys og fysiske skader.

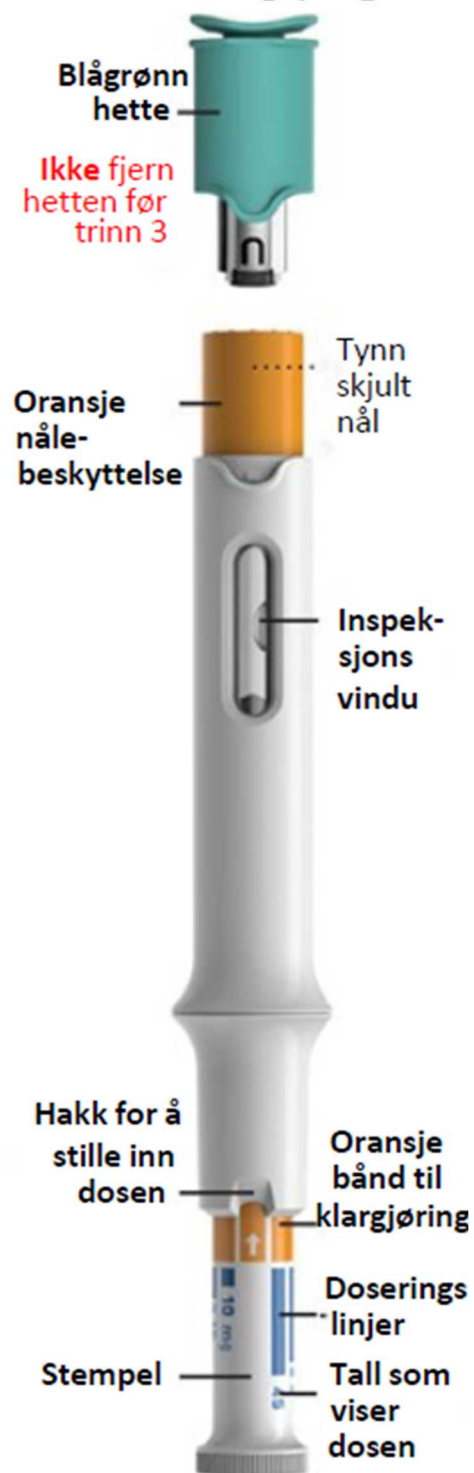
Oppbevar Tremfya ferdigfylt penn og alle legemidler utilgjengelig for barn.



Trenger du hjelp?

Kontakt legen for å snakke om eventuelle spørsmål du måtte ha. For ytterligere hjelp, se pakningsvedlegget for kontaklinformasjon til din lokale representant.

Deler av ferdigfylt penn



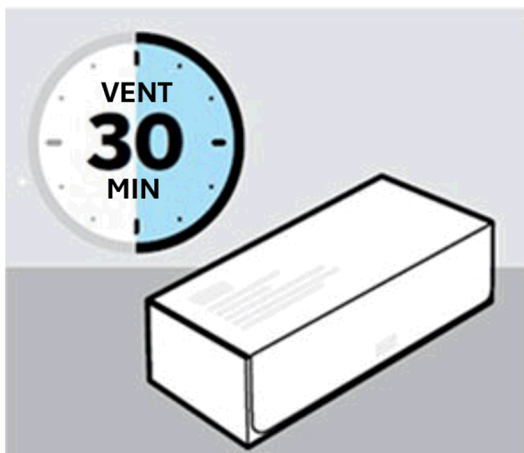
Du trenger:

- 1 ferdigfylt penn

Ikke inkludert i kartongen til den ferdigfylte pennen:

- Injeksjonstørk
- Bomullsdott eller kompress
- Plaster
- Beholder for skarpe gjenstander

1. Forberedelser



La Tremfya oppnå romtemperatur og sjekk esken

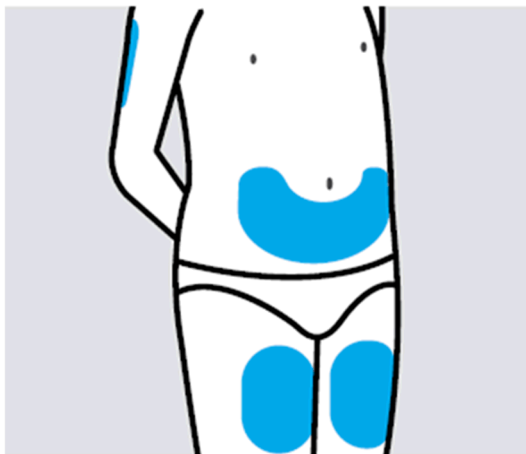
Ta esken ut av kjøleskapet og la den ligge på en flat overflate ved romtemperatur i ca. **30 minutter** før bruk.

Ikke varm opp den ferdigfylte pennen på noen annen måte.

Sjekk utløpsdatoen ("EXP") på esken.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen er passert eller dersom forseglingen på esken er brutt. Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.

2. Klargjør til injeksjon av Tremfya



Velg injeksjonssted

Velg blant følgende områder til injeksjon:

- Forside av lår
- Nedre del av magen, unngå området på 5 centimeter rundt navlen.
- Bakside av overarmer

Ikke injiser i hud som er øm, har blåmerker, rød, skjellende, hard, tykk, har arr eller områder med psoriasis.



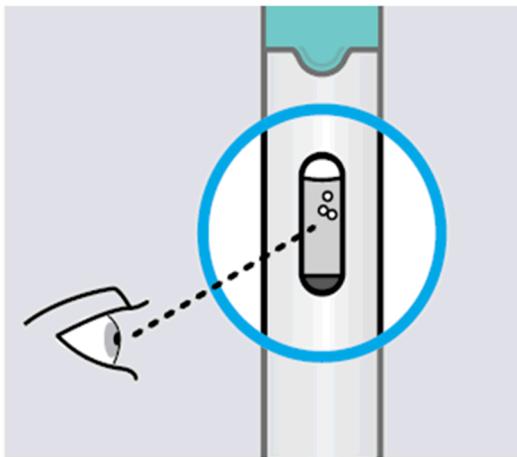
Vask hendene og

Rengjør injeksjonsstedet

Vask hendene godt med såpe og varmt vann.

Rengjør det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det lufttørke.

Ikke berør, vift eller blås på injeksjonsstedet etter at du har rengjort det.

**Inspiser væsken i inspeksjonsvinduet**

Ta den ferdigfylte pennen ut av esken.

Sjekk væsken i inspeksjonsvinduet. Den skal være klar og fargeløs til svakt gul og kan inneholde små hvite eller klare partikler.

Du kan også se luftbobler.

Dette er normalt.

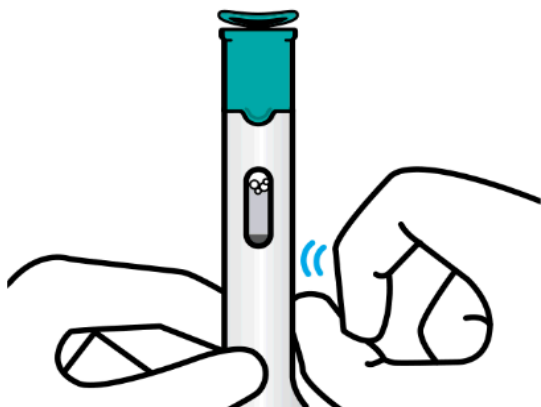
Ikke injiser hvis væsken er:

- uklar eller
- misfarget eller
- har store partikler

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.

3. Fjern luftbobler

Hold den ferdigfylte pennen pekende oppover i dette trinnet

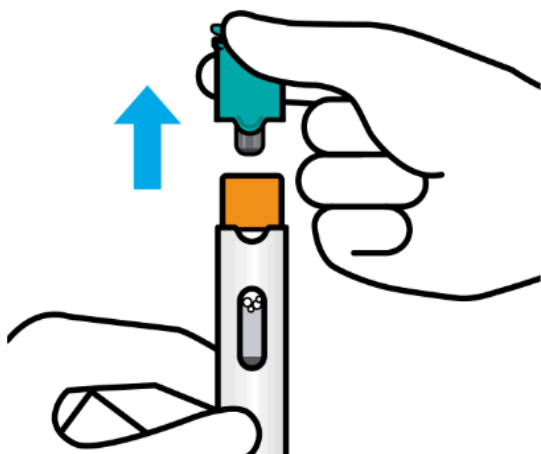


Knips på den ferdigfylte pennen for å flytte luftbobler til toppen, selv om du ikke ser noen luftbobler

Hold den ferdigfylte pennen med den **blågrønne hetten pekende oppover**.

Knips forsiktig i nærheten av inspeksjonsvinduet. Dette vil gjøre at luftbobler stiger oppover.

Ikke legg den ferdigfylte pennen ned før luftboblene er fjernet.



Fjern hetten

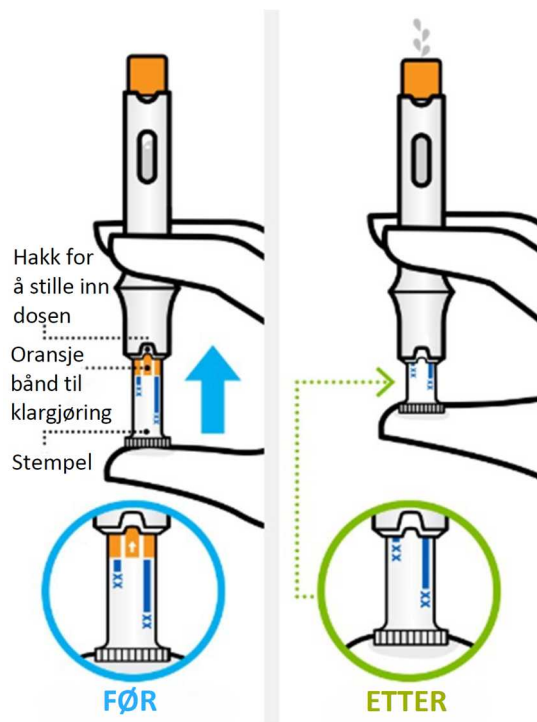
Fortsett å holde den ferdigfylte pennen med den blågrønne hetten pekende oppover. **Dra** deretter i hetten for å fjerne den.

Hold hendene unna den oransje nålebeskyttelsen etter at hetten er fjernet.

Ved å presse på nålebeskyttelsen for tidlig kan den ferdigfylte pennen låse seg, slik at du ikke får gitt dosen.

Ikke sett på hetten igjen, da dette kan skade nålen.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom du mister den ned etter at du har fjernet hetten. Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.



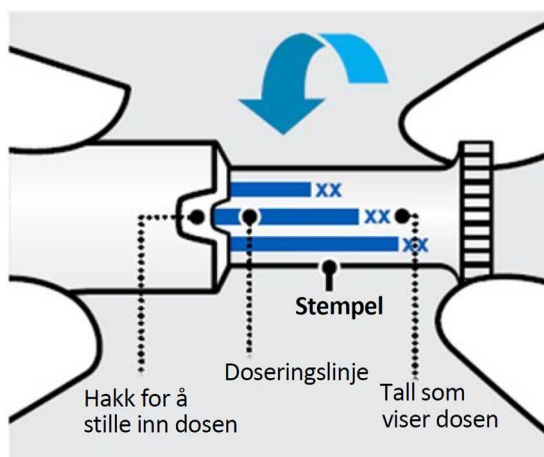
Press inn stempelet til det stopper for å presse ut luftbobler

Fortsett å holde den ferdigfylte pennen med den oransje nålebeskyttelsen pekende oppover.

Bekreft at luftbobler er fjernet ved å sjekke at det oransje båndet til klargjøring ikke lenger er synlig i hakket hvor man stiller inn dosen.

Væske kan sprute ut. Dette er normalt.

4. Still inn dosen



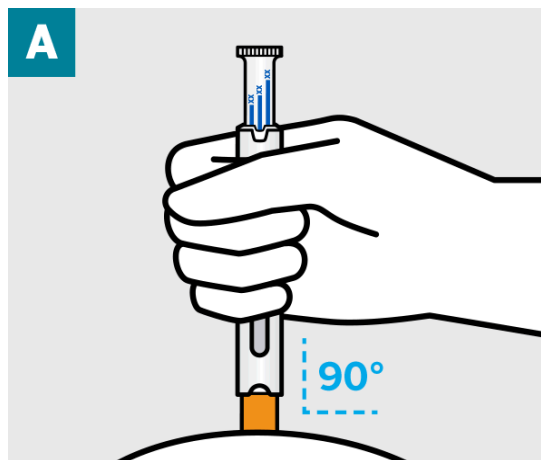
Vri stempelet for å stille inn dosen

Vri stempelet til doseringslinjen og tallene som viser dosen som tilsvarer din foreskrevne dose (se tabellen nedenfor) er i dosehakkene som vist i bildet over.

Foreskrevet dose	Vri stempelet til:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

5. Injiser Tremfya

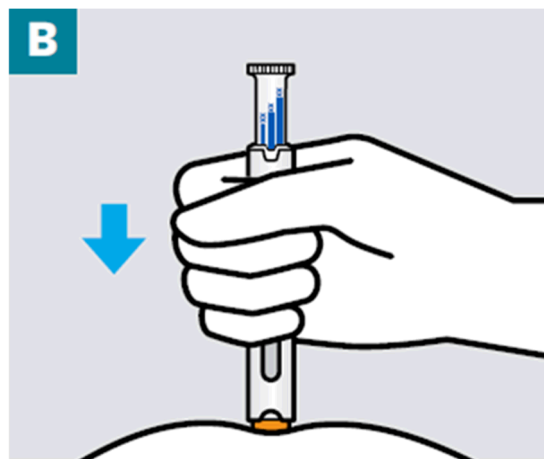
Les alle deltrinnene fra A til D før injisering



Plasser den ferdigfylte pennen rett på injeksjonsstedet

Plasser den ferdigfylte pennen rett på injeksjonsstedet med den oransje nålebeskyttelsen mot huden og inspeksjonsvinduet mot deg.

Fortsett å holde den ferdigfylte pennen mot huden.

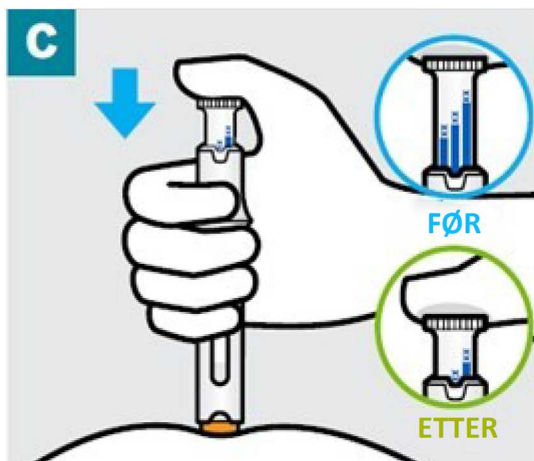


Press den ferdigfylte pennen ned for å injisere nålen i huden og hold den på plass

Ikke press på stempelet ennå.

Ikke løft den ferdigfylte pennen fra huden.

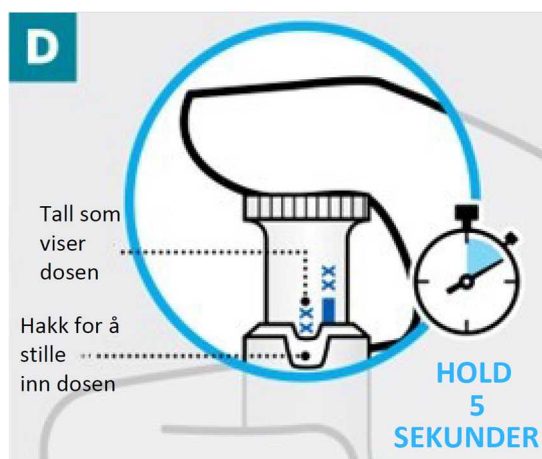
Press den ferdigfylte pennen inn i huden til den oransje nålebeskyttelsen stopper for å sette nålen inn i huden. Noe oransje vil fortsatt være synlig.



Press sakte stempelet helt ned til det stopper for å injisere Tremfya

Ikke løft den ferdigfylte pennen fra huden under injeksjonen.
Hvis du gjør det, låses den oransje nålebeskyttelsen, og hele dosen vil ikke bli gitt.

Du vil kjenne litt motstand når du presser på stempelet. Dette er normalt.
Hvis en liten dose er stilt inn, vil stempelet kun bevege seg en kort avstand.



Hold og sjekk at injeksjonen er fullført

Hold den ferdigfylte pennen på plass og fortsett å presse mot huden i **5 sekunder**.

Bekreft at injeksjonen er fullført ved å sjekke at:

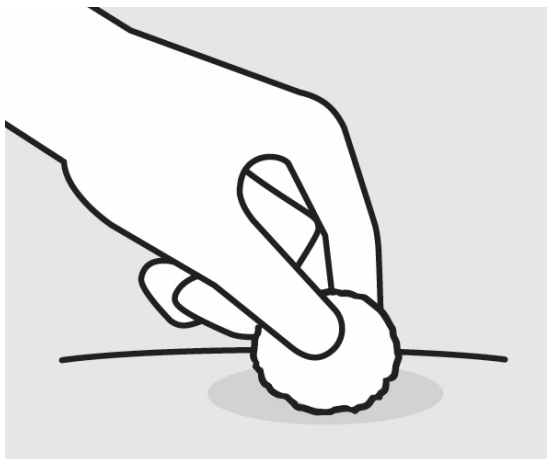
- **du ikke kan presse stempelet lenger ned**
- **den valgte blå doseringslinjen ikke lenger er synlig**
- **kun tallet som viser valgt dose er synlig i dosehakk**

Etter å ha bekreftet dette, løft den ferdigfylte pennen fra huden.

Den oransje nålebeskyttelsen vil forlenges og låses.

Det er normalt å se litt væske igjen i inspeksjonsvinduet.

6. Etter injeksjonen



Sjekk injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Press forsiktig på huden med en bomullsdott eller kompress til eventuell blødning stopper.

Ikke gni på injeksjonsstedet.

Ved behov, dekk injeksjonsstedet med en bandasje.



Kast den ferdigfylte pennen

Legg den brukte ferdigfylte pennen i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Ikke kast den ferdigfylte pennen sammen med husholdningsavfall.

Sørg for at du kaster beholderen slik legen eller sykepleieren har fortalt deg når beholderen er full.

Ikke gjenbruk beholderen for skarpe gjenstander.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tremfya 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte guselkumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tremfya
3. Hvordan du bruker Tremfya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tremfya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot

Tremfya inneholder virkestoffet guselkumab som er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff.

Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til et protein kalt IL-23, som er tilstede i økte nivåer hos personer med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Plakkpsoriasis

Voksne

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig "plakkpsoriasis", en betennelsestilstand som rammer hud og negler.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og neglenes utseende og redusere symptomer, som avskalling, flassing, flak, kløe, smerter og svie.

Barn

Tremfya brukes til behandling av barn fra 6 år og eldre med moderat til alvorlig "plakkpsoriasis", en betennelsestilstand som rammer huden.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og redusere tegn og symptomer, som avskalling og rødhet.

Psoriasisartritt

Tremfya brukes til behandling av en tilstand kalt "psoriasisartritt", en betennelsessykdom i leddene, som ofte er ledsaget av plakkpsoriasis. Dersom du har psoriasisartritt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ved intoleranse, vil du få Tremfya for å redusere tegn og symptomer på sykdommen. Tremfya kan brukes alene eller sammen med et annet legemiddel som heter metotreksat.

Bruk av Tremfya ved psoriasisartritt vil hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, bremser skade på leddenes brusk og ben og bedrer din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter.

Ulcerøs kolitt

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved ulcerøs kolitt kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, inkludert blodig avføring, behov for å komme raskt på toalettet og hyppige toalettbesøk, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

Crohns sykdom

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig Crohns sykdom, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved Crohns sykdom kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, som diaré, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

2. Hva du må vite før du bruker Tremfya

Bruk ikke Tremfya

- dersom du er allergisk overfor guselkumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du bruker Tremfya dersom du tror at du kan være allergisk.
- dersom du har en aktiv infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya:

- dersom du behandles for en infeksjon
- dersom du har en infeksjon som ikke går over eller som stadig kommer tilbake
- dersom du har tuberkulose eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose
- dersom du tror at du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon (se nedenfor, under "Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner")
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller dersom du skal vaksineres under behandlingen med Tremfya. Barn skal få påfyll med relevante vaksiner for alderen, før de starter med Tremfya.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Legen vil vurdere om du må ta blodprøver for å sjekke om du har høye nivåer av leverenzymene før du begynner med Tremfya og mens du bruker det. Økninger i leverenzymene kan oppstå hyppigere hos pasienter som får Tremfya hver 4. uke enn hos pasienter som får Tremfya hver 8. uke (se "Hvordan du bruker Tremfya" i avsnitt 3).

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner

Tremfya kan muligens forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på tegn på slike tilstander mens du tar Tremfya.

Tegn eller symptomer på infeksjoner kan omfatte feber eller influensaliknende symptomer; muskelsmerter; hoste; kortpustethet; svie ved vannlating eller hyppigere vannlating enn vanlig; blod i slim; vekttap; diaré eller magesmerter; varm, rød eller verkende hud eller sår på kroppen som skiller seg fra din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker, ørhet eller svimmelhet og elveblest (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4).

Avbryt behandlingen med Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du merker tegn som tyder på en mulig alvorlig allergisk reaksjon eller en infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 6 år med plakkpsoriasis eller til barn under 18 år med psoriasisartritt, ulcerøs kolitt eller Crohns sykdom da det ikke er undersøkt i disse aldersgruppene.

Andre legemidler og Tremfya

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig er vaksinert eller skal vaksineres. Det er noen typer vaksiner (levende vaksiner) du ikke skal få mens du bruker Tremfya.

Graviditet og amming

- Tremfya skal ikke brukes under graviditet da effekten av dette legemidlet på gravide kvinner ikke er kjent. Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, skal du unngå å bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Tremfya og i minst 12 uker etter siste dose med Tremfya. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør bli enige om du skal amme eller bruke Tremfya.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Tremfya påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Tremfya inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tremfya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Tremfya gis og hvor lenge

Legen bestemmer hvor lenge du trenger å bruke Tremfya.

Plakkpsoriasis

Voksne:

- Dosen er 100 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) gitt ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke.

Barn:

- Til barn som veier 40 kg eller mer, er dosen 100 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) gitt ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Til barn som veier mindre enn 40 kg er en 45 mg/0,45 ml ferdigfylt penn tilgjengelig.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke.

Psoriasisartritt

- Dosen er 100 mg (innholdet i 1 ferdigfylt sprøyte) gitt ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke. Hos noen pasienter kan det etter første dose gis Tremfya hver 4. uke. Legen bestemmer hvor ofte du kan få Tremfya.

Ulcerøs kolitt

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Crohns sykdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Du kan avtale med legen at du selv tar Tremfya. I så tilfelle vil du få nødvendig opplæring i hvordan Tremfya skal injiseres. Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan du setter en injeksjon på deg selv. Det er viktig å ikke prøve å injisere selv før du har fått opplæring av lege eller sykepleier.

Barn under 18 år skal ikke injisere Tremfya selv. Legen kan bestemme at din omsorgsperson kan gi deg Tremfya etter å ha fått nødvendig opplæring i hvordan Tremfya skal injiseres.

For detaljerte instruksjoner om hvordan du bruker Tremfya, les "Bruksanvisningen" som er vedlagt i esken nøye før bruk.

Dersom du tar for mye av Tremfya

Informér legen dersom du har fått for mye av Tremfya eller dosen har blitt gitt tidligere enn foreskrevet.

Dersom du har glemt å ta Tremfya

Informér legen dersom du har glemt å injisere en dose med Tremfya.

Dersom du avbryter behandling med Tremfya

Du skal ikke avbryte behandling med Tremfya uten å snakke med legen først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Stopp å bruke Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mulig alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) - tegn eller symptomer kan omfatte:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- sterk kløe i huden med rødt utslett eller hevede kuler
- ørhet, lavt blodtrykk eller svimmelhet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er milde til moderate. Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- luftveisinfeksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- leddsmerter (artragi)
- diaré
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslett
- rødhet, irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofiler
- herpes simplex-infeksjoner
- soppinfeksjon i huden, f.eks. mellom tærne (f.eks. fotsopp)
- omgangssyke (gastroenteritt)
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tremfya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på sprøytens etikett og ytteresken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store partikler. La den ferdigfylte sprøyten ligge i esken etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før bruk.

Dette legemidlet er til engangsbruk. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremfya

- Virkestoff er guselkumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Tremfya inneholder polysorbat 80").

Hvordan Tremfya ser ut og innholdet i pakningen

Tremfya er en klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning. Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder én ferdigfylt sprøyte og i multipakninger med 2 esker, hver inneholdende 1 ferdigfylt sprøyte. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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: 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

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**Bruksanvisning
Tremfya
100 mg ferdigfylt sprøyte**



UTSTYR TIL ENGANGSBRUK

Viktig

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan gi deg Tremfya-injeksjoner hjemme, skal du, før du prøver å injisere, få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Tremfya ved bruk av den ferdigfylte sprøyten. Ikke prøv å injisere deg selv før legen har vist riktig måte å gi injeksjonen på. Til pediatriske pasienter bør Tremfya gis av lege eller sykepleier eller av en omsorgsperson som legen har vist riktig måte å gi injeksjonen på.

Les denne bruksanvisningen før bruk av Tremfya ferdigfylt sprøyte og hver gang du får en ny. Det kan komme ny informasjon. Denne bruksanvisningen erstatter ikke samtale med legen om din medisinske tilstand eller behandling. Les også pakningsvedlegget nøye før du starter injeksjonen og diskuter eventuelle spørsmål du måtte ha med legen eller sykepleieren.

Tremfya ferdigfylt sprøyte er tiltenkt injeksjon under huden, ikke i en muskel eller blodåre. Etter injeksjon vil nålen trekkes inn i enheten og låses på plass.



Informasjon om oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C–8 °C. **Skal ikke** fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys og fysiske skader.

Oppbevar Tremfya og alle legemidler utilgjengelig for barn.

Ikke rist den ferdigfylte sprøyten på noe som helst tidspunkt.

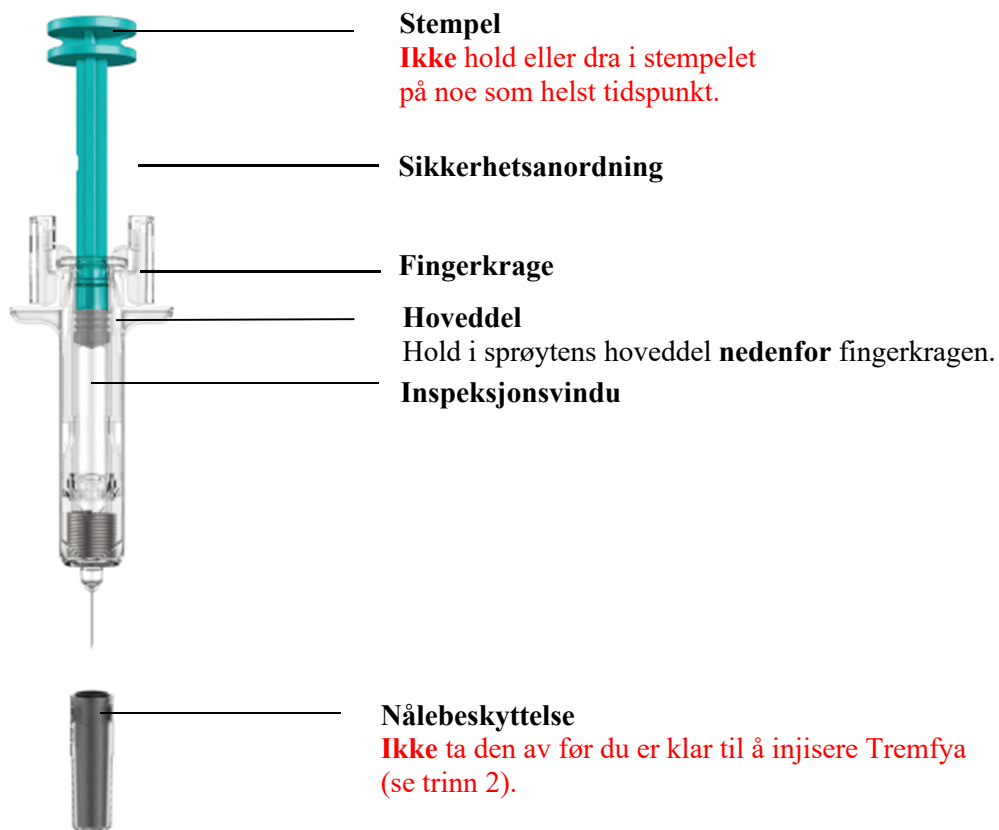


Trenger du hjelp?

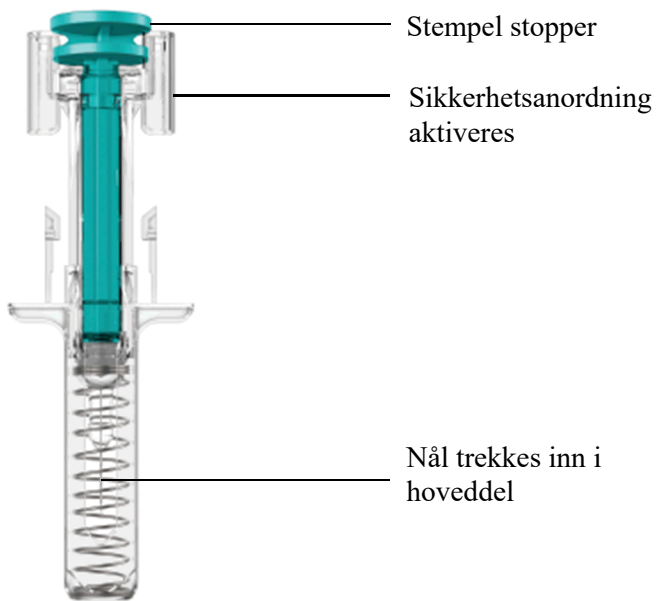
Kontakt legen for å snakke om eventuelle spørsmål du måtte ha. For ytterligere hjelp, se pakningsvedlegget for kontaktinformasjon til din lokale representant.

Kort om ferdigfylt sprøyte

Før injeksjon



Etter injeksjon



Du trenger dette utstyret:

- 1 injeksjonstørk
- 1 bomullsdott eller kompress
- 1 plaster
- 1 beholder for skarpe gjenstander (se trinn 3)

1. Klargjøre til injeksjon



Sjekk esken

Ta esken med den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet.

La den ferdigfylte sprøyten ligge i ytterkartongen på en flat overflate ved romtemperatur i **minst 30 minutter** før bruk.

Ikke varm opp den på noen annen måte.

Sjekk utløpsdatoen ("EXP") på baksiden av esken.

Skal ikke brukes dersom utløpsdatoen er passert.

Ikke injiser dersom perforeringen på esken er brutt.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny.



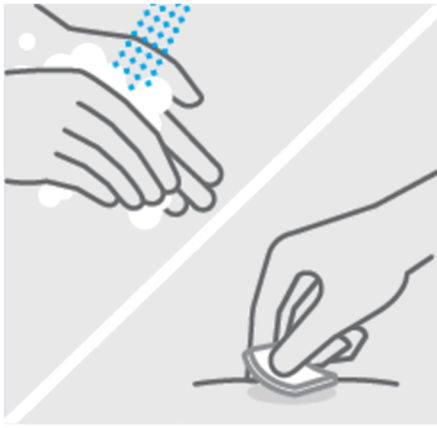
Velg injeksjonssted

Velg blant følgende områder til din injeksjon:

- **Forside av lår** (anbefalt)
- Nedre del av magen
Ikke bruk området på 5 centimeter rundt navlen.
- Bakside av overarmer (dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen)

Ikke injiser i hud som er øm, har blåmerker, rød, hard eller skjellende.

Ikke injiser i områder med arr eller strekkmerker.

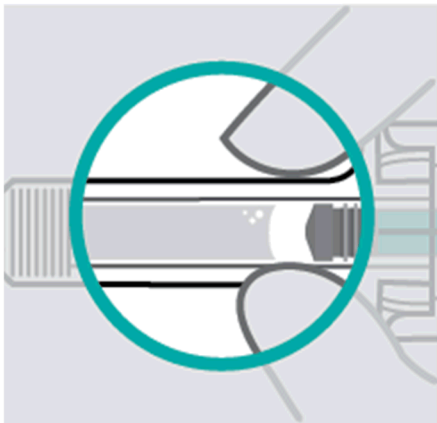


Rengjør injeksjonsstedet

Vask hendene godt med såpe og varmt vann.

Rengjør det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det lufttørke.

Ikke berør, vift eller blås på injeksjonsstedet etter at du har rengjort det.



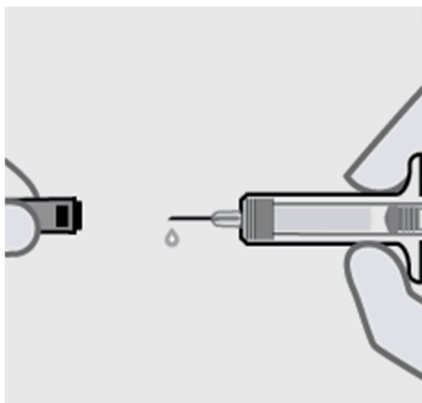
Inspiser væsken

Ta den ferdigfylte sprøyten ut av esken.

Sjekk væsken i inspeksjonsvinduet. Den skal være klar til svakt gul og kan inneholde små hvite eller klare partikler. Du kan også se en eller flere luftbobler. Dette er normalt.

Ikke injiser hvis væsken er uklar eller misfarget, eller har store partikler. Kontakt lege eller apotek for å få en ny hvis du er usikker.

2. Injiser Tremfya ved bruk av den ferdigfylte sprøyten



Fjern nålebeskyttelsen

Hold i sprøytens hoveddel og trekk nålebeskyttelsen rett av.

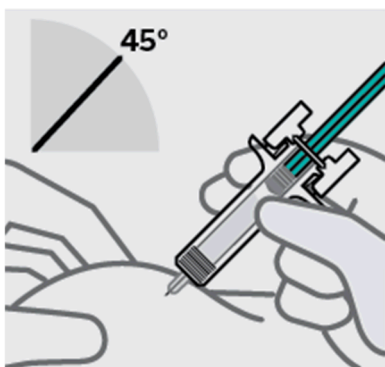
Det er normalt å se en væskedråpe.

Injiser innen 5 minutter etter at nålebeskyttelsen er fjernet.

Ikke sett på nålebeskyttelsen igjen, dette kan skade nålen.

Ikke berør nålen eller la den berøre noen overflater.

Ikke bruk Tremfya ferdigfylt sprøyte dersom du mister den ned. Kontakt lege eller apotek for å få en ny.



Plasser fingre og før inn nål

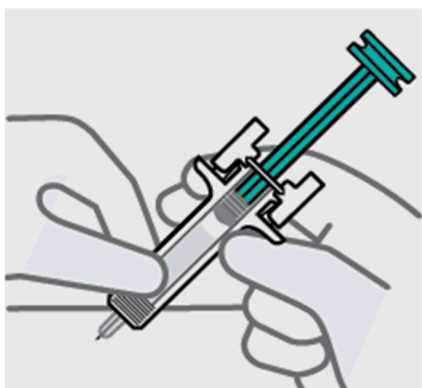
Plasser tommel, peke- og langefinger **rett under fingerkragen**, som vist.

Ikke berør stemplet eller området ovenfor fingerkragen da dette kan medføre at nålens sikkerhetsanordning aktiveres.

Bruk den andre hånden til å klemme sammen huden på injeksjonsstedet. Plasser sprøyten i ca. 45 graders vinkel mot huden.

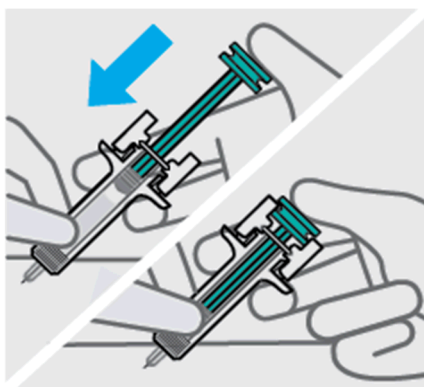
Det er viktig å klemme sammen nok hud til å **injisere under huden** og ikke i muskel.

Før nålen inn med en rask, pilkastliknende bevegelse.



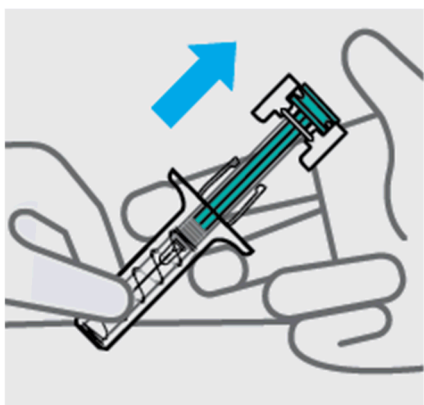
Slipp hudfold og bytt grep

Bruk den ledige hånden til å gripe rundt sprøytens hoveddel.



Press inn stempelet

Plasser tommelen fra den andre hånden på stempelet og press stemplet **helt inn frem til det stopper**.



Slipp stempelet

Sikkerhetsanordningen vil dekke nålen og låses på plass, slik at nålen trekkes ut av huden.

3. Etter injeksjonen

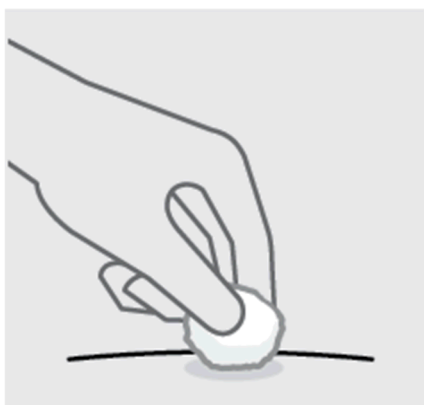


Kast den brukte ferdigfylte sprøyten

Legg den brukte ferdigfylte sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Ikke kast den ferdigfylte sprøyten sammen med husholdningsavfall.

Sørg for at du kaster beholderen slik legen eller sykepleieren har fortalt deg når beholderen er full.



Sjekk injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Press på huden med en bomullsdott eller gaskompress til eventuell blødning stopper.

Ikke gni på injeksjonsstedet.

Ved behov, dekk injeksjonsstedet med en bandasje.

Injeksjonen din er nå fullført!

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tremfya 100 mg OnePress injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn guselkumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tremfya
3. Hvordan du bruker Tremfya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tremfya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot

Tremfya inneholder virkestoffet guselkumab som er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff.

Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til et protein kalt IL-23, som er tilstede i økte nivåer hos personer med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Plakkpsoriasis

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig "plakkpsoriasis", en betennelsestilstand som rammer hud og negler.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og neglenes utseende og redusere symptomer, som avskalling, flasing, flak, kløe, smerter og svie.

Psoriasisartritt

Tremfya brukes til behandling av en tilstand kalt "psoriasisartritt", en betennelsessykdom i leddene, som ofte er ledsaget av plakkpsoriasis. Dersom du har psoriasisartritt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ved intoleranse, vil du få Tremfya for å redusere tegn og symptomer på sykdommen. Tremfya kan brukes alene eller sammen med et annet legemiddel som heter metotreksat.

Bruk av Tremfya ved psoriasisartritt vil hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, bremser skade på leddenes brusk og ben og bedrer din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter.

Ulcerøs kolitt

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved ulcerøs kolitt kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, inkludert blodig avføring, behov for å komme raskt på toalettet og hyppige toalettbesøk,

magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

Crohns sykdom

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig Crohns sykdom, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved Crohns sykdom kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, som diaré, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

2. Hva du må vite før du bruker Tremfya

Bruk ikke Tremfya

- dersom du er allergisk overfor guselkumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du bruker Tremfya dersom du tror at du kan være allergisk.
- dersom du har en aktiv infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya:

- dersom du behandles for en infeksjon
- dersom du har en infeksjon som ikke går over eller som stadig kommer tilbake
- dersom du har tuberkulose eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose
- dersom du tror at du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon (se nedenfor, under "Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner")
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller dersom du skal vaksineres under behandlingen med Tremfya.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Legen vil vurdere om du må ta blodprøver for å sjekke om du har høye nivåer av leverenzymer før du begynner med Tremfya og mens du bruker det. Økninger i leverenzymer kan oppstå hyppigere hos pasienter som får Tremfya hver 4. uke enn hos pasienter som får Tremfya hver 8. uke (se "Hvordan du bruker Tremfya" i avsnitt 3).

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner

Tremfya kan muligens forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på tegn på slike tilstander mens du tar Tremfya.

Tegn eller symptomer på infeksjoner kan omfatte feber eller influensaliknende symptomer; muskelsmerter; hoste; kortpustethet; svie ved vannlating eller hyppigere vannlating enn vanlig; blod i slim; vekttap; diaré eller magesmerter; varm, rød eller verkende hud eller sår på kroppen som skiller seg fra din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker, ørhet eller svimmelhet og elveblest (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4).

Avbryt behandlingen med Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du merker tegn som tyder på en mulig alvorlig allergisk reaksjon eller en infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tremfya

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig er vaksinert eller skal vaksineres. Det er noen typer vaksiner (levende vaksiner) du ikke skal få mens du bruker Tremfya.

Graviditet og amming

- Tremfya skal ikke brukes under graviditet da effekten av dette legemidlet på gravide kvinner ikke er kjent. Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, skal du unngå å bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Tremfya og i minst 12 uker etter siste dose med Tremfya. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør bli enige om du skal amme eller bruke Tremfya.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Tremfya påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Tremfya inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tremfya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Tremfya gis og hvor lenge

Legen bestemmer hvor lenge du trenger å bruke Tremfya.

Plakkpsoriasis

- Dosen er 100 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) gitt ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke.

Psoriasisartritt

- Dosen er 100 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) gitt ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke. Hos noen pasienter kan det etter første dose gis Tremfya hver 4. uke. Legen bestemmer hvor ofte du kan få Tremfya.

Ulcerøs kolitt

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Crohns sykdom**Behandlingsstart:**

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Du kan avtale med legen at du selv tar Tremfya. I så tilfelle vil du få nødvendig opplæring i hvordan Tremfya skal injiseres. Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan du setter en injeksjon på deg selv. Det er viktig å ikke prøve å injisere selv før du har fått opplæring av lege eller sykepleier.

For detaljerte instruksjoner om hvordan du bruker Tremfya, les "Bruksanvisningen" som er vedlagt i esken nøye før bruk.

Dersom du tar for mye av Tremfya

Informér legen dersom du har fått for mye av Tremfya eller dosen har blitt gitt tidligere enn foreskrevet.

Dersom du har glemt å ta Tremfya

Informér legen dersom du har glemt å injisere en dose med Tremfya.

Dersom du avbryter behandling med Tremfya

Du skal ikke avbryte behandling med Tremfya uten å snakke med legen først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Stopp å bruke Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mulig alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) - tegn eller symptomer kan omfatte:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- sterk kløe i huden med rødt utslett eller hevede kuler
- ørhet, lavt blodtrykk eller svimmelhet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er milde til moderate. Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- luftveisinfeksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- leddsmerter (artralgi)
- diaré
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslett
- rødhet, irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofiler
- herpes simplex-infeksjoner
- soppinfeksjon i huden, f.eks. mellom tærne (f.eks. fotsopp)
- omgangssyke (gastroenteritt)
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tremfya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte pennens etikett og ytteresken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store partikler. La den ferdigfylte pennen ligge i esken etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før bruk.

Dette legemidlet er til engangsbruk. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremfya

- Virkestoff er guselkumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Tremfya inneholder polysorbat 80").

Hvordan Tremfya ser ut og innholdet i pakningen

Tremfya er en klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning. Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder én ferdigfylt penn og i multipakninger med 2 esker, hver inneholdende 1 ferdigfylt penn. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

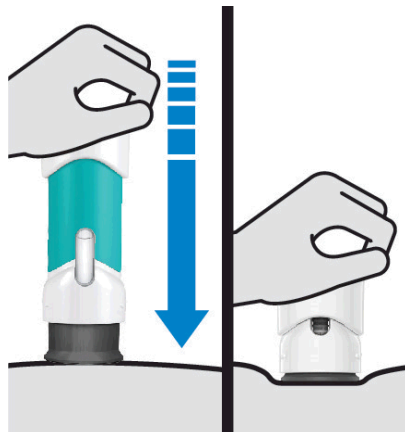
Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**Bruksanvisning
Tremfya
100 mg OnePress ferdigfylt penn**



UTSTYR TIL ENGANGSBRUK

Viktig

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan gi deg Tremfya-injeksjoner hjemme, skal du, før du prøver å injisere, få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Tremfya ved bruk av den ferdigfylte pennen.

Les denne bruksanvisningen før bruk av Tremfya ferdigfylt penn og hver gang du får en ny ferdigfylt penn. Det kan komme ny informasjon. Denne bruksanvisningen erstatter ikke samtale med legen om din medisinske tilstand eller behandling.

Les også pakningsvedlegget nøye før du starter injeksjonen og diskuter eventuelle spørsmål du måtte ha med legen eller sykepleieren.

Under injeksjonen presses håndtaket helt ned til grønn hoveddel ikke er synlig, for å injisere hele dosen.

IKKE LØFT DEN FERDIGFYLTE PENNEN under injeksjonen. Hvis du gjør det, låses den ferdigfylte pennen og du får ikke hele dosen.



Informasjon om oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C–8 °C.

Skal ikke fryses.

Ikke rist den ferdigfylte pennen på noe som helst tidspunkt.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i originalpakningen for å beskytte mot lys og fysiske skader.

Oppbevar Tremfya og alle legemidler utilgjengelig for barn.

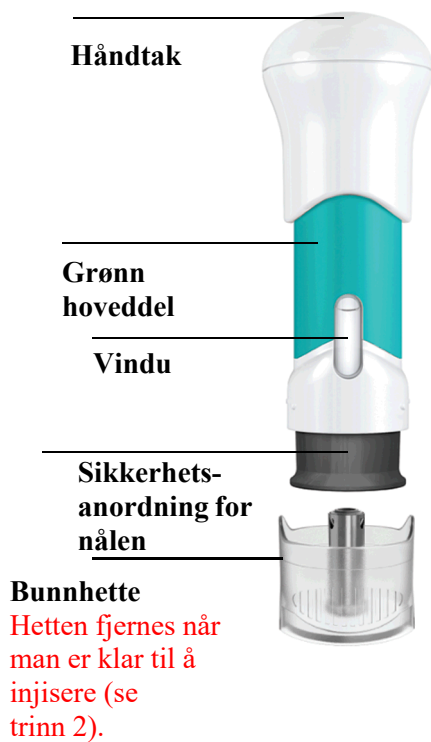


Trenger du hjelp?

Kontakt legen for å snakke om eventuelle spørsmål du måtte ha. For ytterligere hjelp, se pakningsvedlegget for kontaktinformasjon til din lokale representant.

Kort om ferdigfylt penn

Før bruk



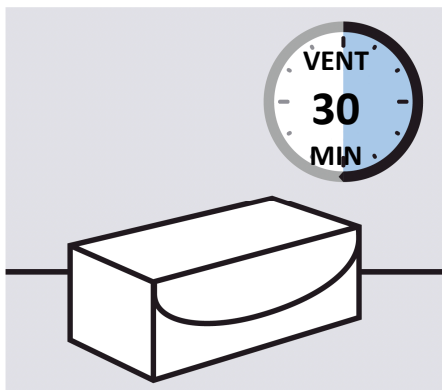
Etter bruk



Du trenger dette utstyret:

- 1 injeksjonstørk
- 1 bomullsdott eller kompress
- 1 plaster
- 1 beholder for skarpe gjenstander (se trinn 3)

1. Klargjøre til injeksjon

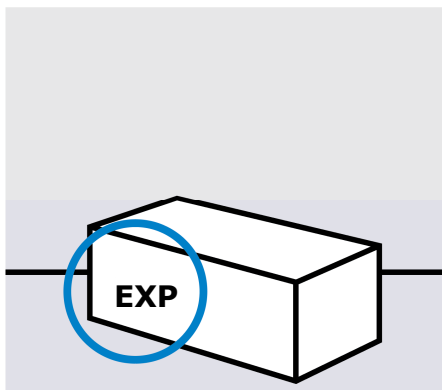


Sjekk esken og la Tremfya oppnå romtemperatur

Ta esken med den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.

La den ferdigfylte pennen ligge i ytterkartongen på en flat overflate ved romtemperatur i **ca. 30 minutter** før bruk.

Ikke varm opp den på noen annen måte.



Sjekk utløpsdatoen ("EXP") på esken.

Skal ikke brukes dersom utløpsdatoen er passert.

Ikke injiser dersom forseglingen på esken er brutt.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.

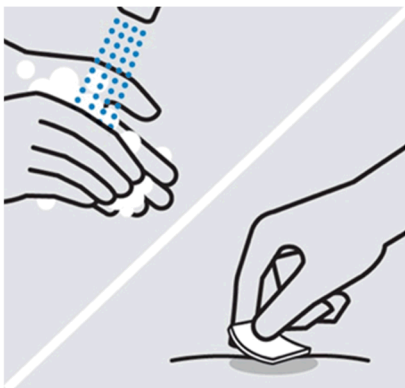


Velg injeksjonssted

Velg blant følgende områder til din injeksjon:

- **Forside av lår** (anbefalt)
- Nedre del av magen
Ikke bruk området på 5 centimeter rundt navlen.
- Bakside av overarmer (dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen)

Ikke injiser i hud som er øm, rød, hard eller skjellende eller har blåmerker, arr eller strekkmerker.



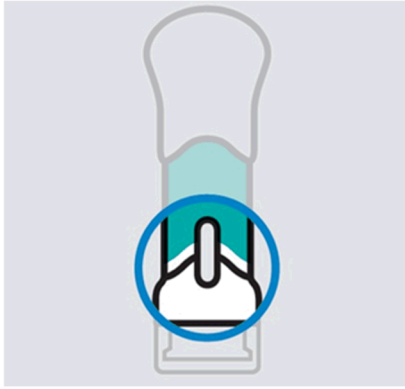
Vask hendene

Vask hendene godt med såpe og varmt vann.

Rengjør injeksjonsstedet

Rengjør det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det lufttørke.

Ikke berør, vift eller blås på injeksjonsstedet etter at du har rengjort det.

**Inspiser væsken i vinduet**

Ta den ferdigfylte pennen ut av esken.

Sjekk væsken i vinduet. Den skal være klar til svakt gul og kan inneholde små hvite eller klare partikler. Du kan også se en eller flere luftbobler.

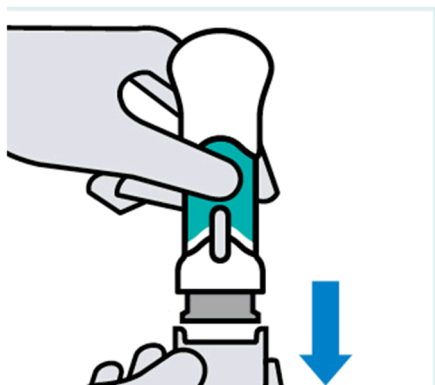
Dette er normalt.

Ikke injiser hvis væsken er:

- uklar, eller
- misfarget, eller
- har store partikler.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn hvis du er usikker.

2. Injiser Tremfya ved bruk av den ferdigfylte pennen



Dra av bunnheten når du er klar til å injisere

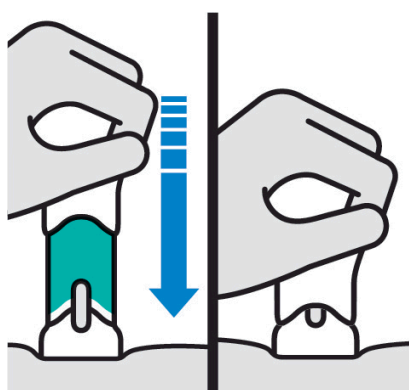
Hold hendene borte fra nålens sikkerhetsanordning etter at hetten er fjernet. Det er normalt å se noen dråper væske.

Injiser innen 5 minutter etter at hetten er fjernet.

Ikke sett på hetten igjen. Dette kan skade nålen.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom du mister den ned etter at du har fjernet hetten.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.



Plasser rett på huden

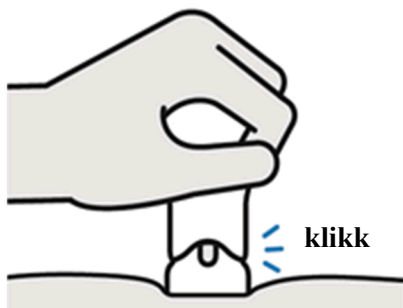
Press håndtaket helt ned til grønn hoveddel ikke er synlig

IKKE LØFT DEN FERDIGFYLTE PENNEN UNDER INJEKSJONEN!

Hvis du gjør det, låses nålens sikkerhetsanordning, og du får ikke hele dosen.

Du kan høre et klikk når injeksjonen starter. Fortsett å presse.
Hvis du kjenner motstand, fortsett å presse. Dette er normalt.

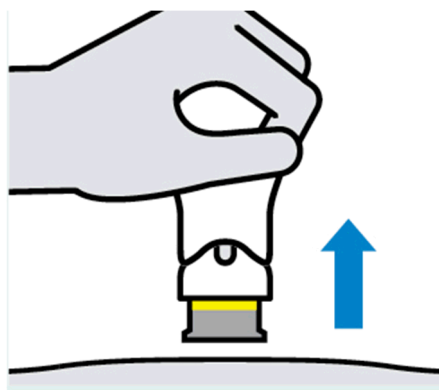
Legemidlet injiseres mens du presser. Gjør dette med en hastighet som er komfortabel for deg.



Sjekk at injeksjonen er fullført

Injeksjonen er fullført når:

- Den grønne hoveddelen ikke lenger er synlig
- Du ikke kan presse håndtaket lenger ned
- Du kan høre et klikk



Løft rett opp

Det gule båndet viser at nålens sikkerhetsanordning er låst.

3. Etter injeksjonen



Kast den brukte ferdigfylte pennen

Legg den brukte ferdigfylte pennen i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Sørg for at du kaster beholderen slik legen eller sykepleieren har fortalt deg når beholderen er full.

Ikke kast den ferdigfylte pennen sammen med husholdningsavfall.

Ikke gjenbruk beholderen for skarpe gjenstander.



Sjekk injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Press på huden med en bomullsdott eller gaskompress til eventuell blødning stopper.

Ikke gni på injeksjonsstedet.

Ved behov, dekk injeksjonsstedet med en bandasje.

Injeksjonen din er nå fullført!

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tremfya 100 mg PushPen injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn guselkumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tremfya
3. Hvordan du bruker Tremfya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tremfya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot

Tremfya inneholder virkestoffet guselkumab som er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff.

Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til et protein kalt IL-23, som er tilstede i økte nivåer hos personer med psoriasis, psoriasisartritt, ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Plakkpsoriasis

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig "plakkpsoriasis", en betennelsestilstand som rammer hud og negler.

Tremfya kan forbedre hudens tilstand og neglenes utseende og redusere symptomer, som avskalling, flassing, flak, kløe, smerter og svie.

Psoriasisartritt

Tremfya brukes til behandling av en tilstand kalt "psoriasisartritt", en betennelsessykdom i leddene, som ofte er ledsaget av plakkpsoriasis. Dersom du har psoriasisartritt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ved intoleranse, vil du få Tremfya for å redusere tegn og symptomer på sykdommen. Tremfya kan brukes alene eller sammen med et annet legemiddel som heter metotreksat.

Bruk av Tremfya ved psoriasisartritt vil hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, bremser skade på leddenes brusk og ben og bedrer din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter.

Ulcerøs kolitt

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved ulcerøs kolitt kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, inkludert blodig avføring, behov for å komme raskt på toalettet og hyppige toalettbesøk,

magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

Crohns sykdom

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig Crohns sykdom, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved Crohns sykdom kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, som diaré, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

2. Hva du må vite før du bruker Tremfya

Bruk ikke Tremfya

- dersom du er allergisk overfor guselkumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du bruker Tremfya dersom du tror at du kan være allergisk.
- dersom du har en aktiv infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya:

- dersom du behandles for en infeksjon
- dersom du har en infeksjon som ikke går over eller som stadig kommer tilbake
- dersom du har tuberkulose eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose
- dersom du tror at du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon (se nedenfor, under "Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner")
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller dersom du skal vaksineres under behandlingen med Tremfya.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Legen vil vurdere om du må ta blodprøver for å sjekke om du har høye nivåer av leverenzymer før du begynner med Tremfya og mens du bruker det. Økninger i leverenzymer kan oppstå hyppigere hos pasienter som får Tremfya hver 4. uke enn hos pasienter som får Tremfya hver 8. uke (se "Hvordan du bruker Tremfya" i avsnitt 3).

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner

Tremfya kan muligens forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på tegn på slike tilstander mens du tar Tremfya.

Tegn eller symptomer på infeksjoner kan omfatte feber eller influensaliknende symptomer; muskelsmerter; hoste; kortpustethet; svie ved vannlating eller hyppigere vannlating enn vanlig; blod i slim; vekttap; diaré eller magesmerter; varm, rød eller verkende hud eller sår på kroppen som skiller seg fra din psoriasis.

Alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker, ørhet eller svimmelhet og elveblest (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4).

Avbryt behandlingen med Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du merker tegn som tyder på en mulig alvorlig allergisk reaksjon eller en infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tremfya

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig er vaksinert eller skal vaksineres. Det er noen typer vaksiner (levende vaksiner) du ikke skal få mens du bruker Tremfya.

Graviditet og amming

- Tremfya skal ikke brukes under graviditet da effekten av dette legemidlet på gravide kvinner ikke er kjent. Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, skal du unngå å bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Tremfya og i minst 12 uker etter siste dose med Tremfya. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør bli enige om du skal amme eller bruke Tremfya.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Tremfya påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Tremfya inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 0,5 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylt penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tremfya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Tremfya gis og hvor lenge

Legen bestemmer hvor lenge du trenger å bruke Tremfya.

Plakkpsoriasis

- Dosen er 100 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) gitt ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke.

Psoriasisartritt

- Dosen er 100 mg (innholdet i 1 ferdigfylt penn) gitt ved injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Denne kan gis av lege eller en sykepleier.
- Etter første dose får du neste dose etter 4 uker og deretter hver 8. uke. Hos noen pasienter kan det etter første dose gis Tremfya hver 4. uke. Legen bestemmer hvor ofte du kan få Tremfya.

Ulcerøs kolitt

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Crohns sykdom**Behandlingsstart:**

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Du kan avtale med legen at du selv tar Tremfya. I så tilfelle vil du få nødvendig opplæring i hvordan Tremfya skal injiseres. Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan du setter en injeksjon på deg selv. Det er viktig å ikke prøve å injisere selv før du har fått opplæring av lege eller sykepleier.

For detaljerte instruksjoner om hvordan du bruker Tremfya, les "Bruksanvisningen" som er vedlagt i esken nøye før bruk.

Dersom du tar for mye av Tremfya

Informér legen dersom du har fått for mye av Tremfya eller dosen har blitt gitt tidligere enn foreskrevet.

Dersom du har glemt å ta Tremfya

Informér legen dersom du har glemt å injisere en dose med Tremfya.

Dersom du avbryter behandling med Tremfya

Du skal ikke avbryte behandling med Tremfya uten å snakke med legen først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Stopp å bruke Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mulig alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) - tegn eller symptomer kan omfatte:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- sterk kløe i huden med rødt utslett eller hevede kuler
- ørhet, lavt blodtrykk eller svimmelhet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er milde til moderate. Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- luftveisinfeksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- leddsmerter (artralgi)
- diaré
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslett
- rødhet, irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofiler
- herpes simplex-infeksjoner
- soppinfeksjon i huden, f.eks. mellom tærne (f.eks. fotsopp)
- omgangssyke (gastroenteritt)
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tremfya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte pennens etikett og ytteresken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store partikler. La den ferdigfylte pennen ligge i esken etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før bruk.

Dette legemidlet er til engangsbruk. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremfya

- Virkestoff er guselkumab. Hver ferdigfylt penn inneholder 100 mg guselkumab i 1 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Tremfya inneholder polysorbat 80").

Hvordan Tremfya ser ut og innholdet i pakningen

Tremfya er en klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning. Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder én ferdigfylt penn og i multipakninger med 2 esker, hver inneholdende 1 ferdigfylt penn. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

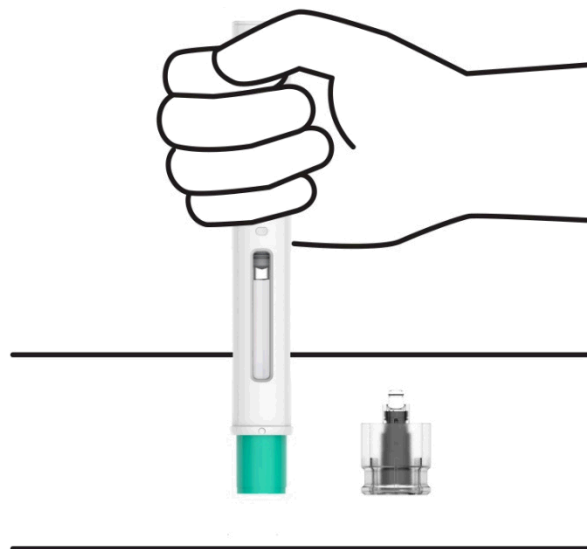
Tel: +371 678 93561

lv@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**Bruksanvisning
Tremfya
100 mg PushPen ferdigfylt penn**



UTSTYR TIL ENGANGSBRUK

Viktig

Tremfya leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk som inneholder én 100 mg dose.

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan gi deg Tremfya-injeksjoner hjemme, skal du, før du prøver å injisere, få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Tremfya ved bruk av den ferdigfylte pennen.

Les denne bruksanvisningen før bruk av Tremfya ferdigfylt penn og hver gang du får en ny ferdigfylt penn. Det kan komme ny informasjon. Denne bruksanvisningen erstatter ikke samtale med legen om din medisinske tilstand eller behandling. Les også pakningsvedlegget nøye før du starter injeksjonen og diskuter eventuelle spørsmål du måtte ha med legen eller sykepleieren.

Hver Tremfya ferdigfylt penn kan kun brukes én gang. Kast den brukte ferdigfylte pennen (se trinn 4) etter én dose, selv om det fortsatt er legemiddel igjen i den. Du skal ikke gjenbruke en ferdigfylt penn.



Informasjon om oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C–8 °C.

Skal ikke fryses.

Ikke rist den ferdigfylte pennen.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i originalpakningen for å beskytte mot lys og fysiske skader.

Oppbevar Tremfya og alle legemidler utilgjengelig for barn.



Trenger du hjelp?

Kontakt legen for å snakke om eventuelle spørsmål du måtte ha. For ytterligere hjelp, se pakningsvedlegget for kontaktinformasjon til din lokale representant.

Kort om ferdigfylt penn

Før bruk



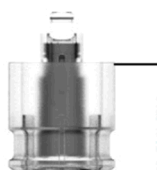
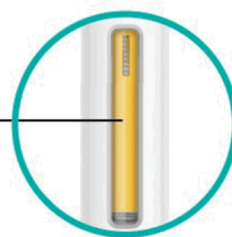
Inspeksjons-
vindu

Grønn sikkerhetsanordning
for nålen

Tynn skjult nål

Etter bruk

Gul stempelstang fyller
inspeksjonsvinduet



Hette
Skal ikke
fjernes før du
er klar til å
injisere
(se trinn 3)

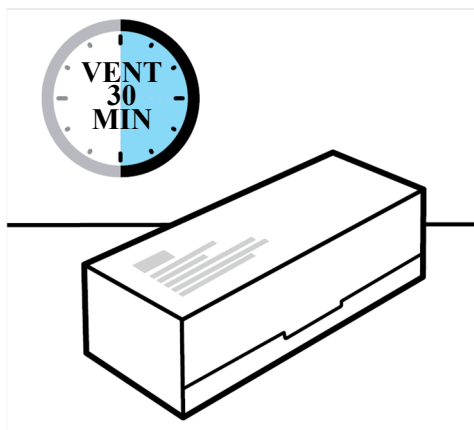
Du trenger:

- 1 ferdigfylt penn

Ikke inkludert i kartongen:

- Injeksjonstørk
- Bomulldott eller kompress
- Plaster
- Beholder for skarpe
gjenstander (se trinn 4)

1. Forberedelser



La Tremfya oppnå romtemperatur

Ta esken ut av kjøleskapet og la den ligge på en flat overflate ved romtemperatur i ca. **30 minutter** før bruk.

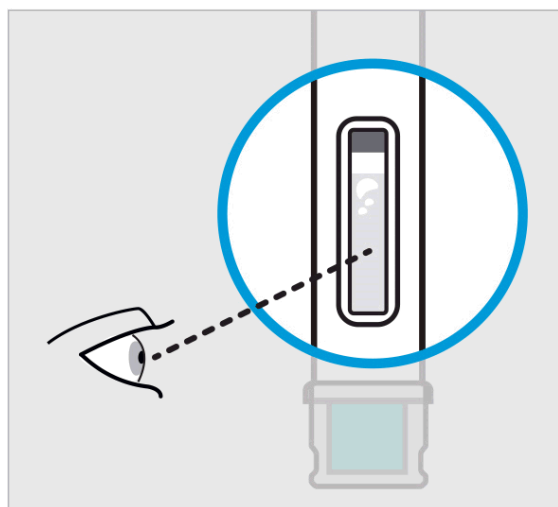
Ikke varm opp den ferdigfylte pennen på noen annen måte.

Sjekk utløpsdatoen ("EXP") på esken.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen er passert eller dersom forseglingen på esken er brutt.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.

2. Klargjøre til injeksjon



Inspiser væsken i vinduet for å se at den er klar til svakt gul

Ta den ferdigfylte pennen ut av esken.

Sjekk væsken i inspeksjonsvinduet. Den skal være klar til svakt gul og kan inneholde små hvite eller klare partikler. Du kan også se luftbobler.

Dette er normalt.

Ikke injiser hvis væsken er:

- uklar eller
- misfarget eller
- har store partikler

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn hvis du er usikker.

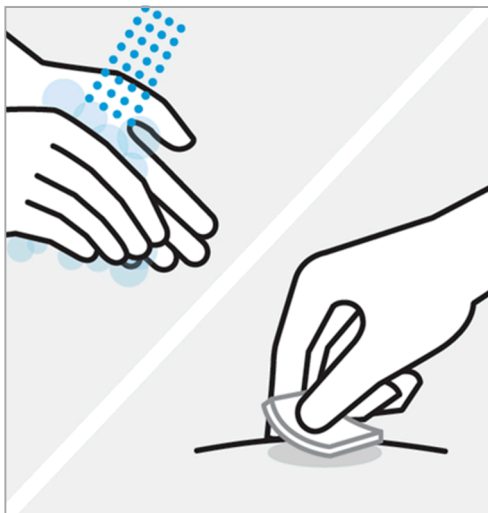


Velg injeksjonssted

Velg blant følgende områder til din injeksjon:

- Forside av lår
- Nedre del av magen
Ikke bruk området på 5 centimeter rundt navlen.
- Bakside av overarmer (dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen)

Ikke injiser i hud som er øm, har blåmerker, rød, tykk, hard eller skjellende. Unngå områder med arr eller strekkmerker.



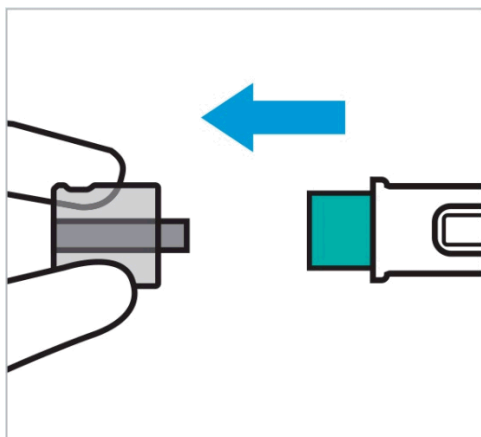
Vask hendene og rengjør injeksjonsstedet

Vask hendene godt med såpe og varmt vann.

Rengjør det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det lufttørke.

Ikke berør, vift eller blås på injeksjonsstedet etter at du har rengjort det.

3. Injiser Tremfya ved bruk av den ferdigfylte pennen



Dra av hetten når du er klar til å injisere

Ikke berør nålens grønne sikkerhetsanordning!
Dette kan starte injeksjonen slik at du ikke får dosen.

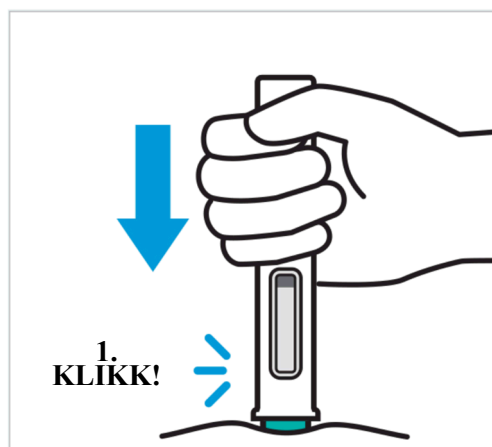
Dra hetten rett av. Det er normalt å se noen dråper væske.

Injiser Tremfya innen 5 minutter etter at hetten er fjernet.

Ikke sett på hetten igjen, da dette kan skade nålen.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom du mister den ned etter at du har fjernet hetten.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.



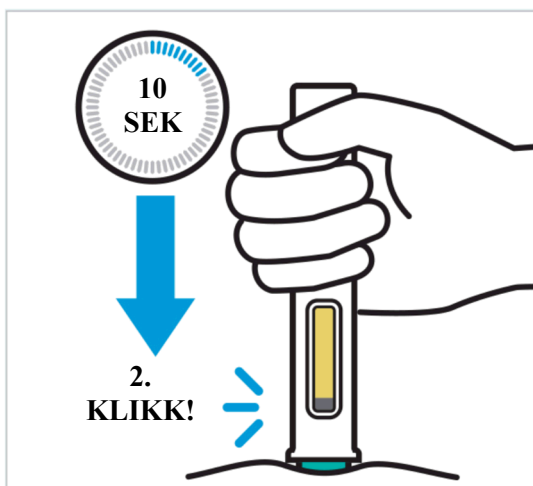
Plasser den ferdigfylte pennen rett på injeksjonsstedet og press og hold deretter den ferdigfylte pennen

Ikke løft den ferdigfylte pennen under injeksjon!
Hvis du gjør det, låses nålens grønne sikkerhetsanordning, og hele dosen vil ikke bli gitt.

Plasser den ferdigfylte pennen rett på injeksjonsstedet med nålens grønne sikkerhetsanordning mot huden og inspeksjonsvinduet mot deg.

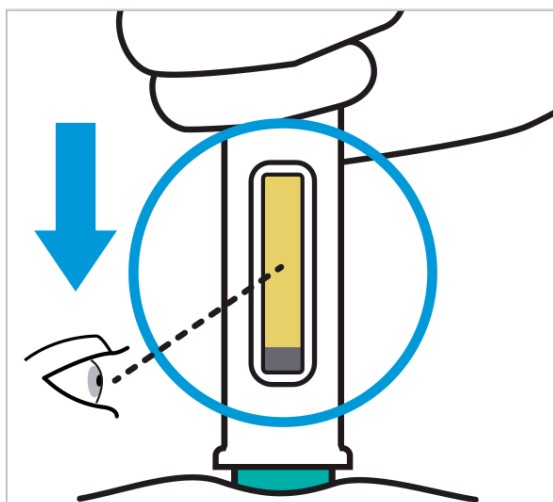
Press den ferdigfylte pennen ned og fortsett å holde den nede mot huden.

Du vil høre det første klikket.



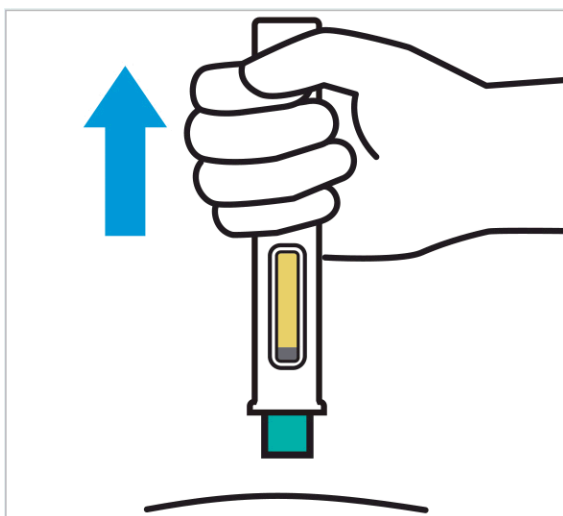
Fortsett   holde den ferdigfylte pennen fast mot huden i ca. 10 sekunder til du hører det andre klikket.

Du er nesten ferdig.

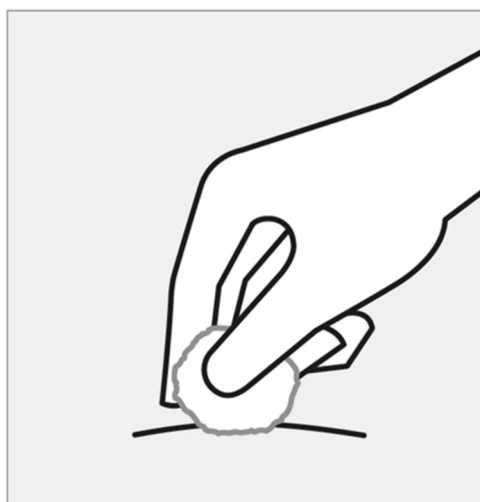


Fortsett å holde fast mot huden og sjekk at injeksjonen er fullført

Injeksjonen er fullført når den gule stempelstangen slutter å bevege seg og fyller inspeksjonsvinduet.



Løft rett opp

4. Etter injeksjonen**Sjekk injeksjonsstedet**

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Press forsiktig på huden med en bomullsdott eller gaskompress til eventuell blødning stopper.

Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov, dekk injeksjonsstedet med en bandasje.

Injeksjonen din er nå fullført!

**Kast den brukte ferdigfylte pennen og hetten**

Legg den brukte ferdigfylte pennen og hetten i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Sørg for at du kaster beholderen slik legen eller sykepleieren har fortalt deg når beholderen er full.

Ikke kast den ferdigfylte pennen sammen med husholdningsavfall.

Ikke gjenbruk beholderen for skarpe gjenstander.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte guselkumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tremfya
3. Hvordan du bruker Tremfya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tremfya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot

Tremfya inneholder virkestoffet guselkumab som er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff.

Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til et protein kalt IL-23, som er tilstede i økte nivåer hos personer med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved ulcerøs kolitt kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, inkludert blodig avføring, behov for å komme raskt på toalettet og hyppige toalettbesøk, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

Crohns sykdom

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig Crohns sykdom, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved Crohns sykdom kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, som diaré, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

2. Hva du må vite før du bruker Tremfya

Bruk ikke Tremfya

- dersom du er allergisk overfor guselkumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du bruker Tremfya dersom du tror at du kan være allergisk.
- dersom du har en aktiv infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya:

- dersom du behandles for en infeksjon
- dersom du har en infeksjon som ikke går over eller som stadig kommer tilbake
- dersom du har tuberkulose eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose
- dersom du tror at du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon (se nedenfor, under "Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner")
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller dersom du skal vaksineres under behandlingen med Tremfya.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Legen vil vurdere om du må ta blodprøver for å sjekke om du har høye nivåer av leverenzymmer før du begynner med Tremfya og mens du bruker det. Økninger i leverenzymmer kan oppstå hyppigere hos pasienter som får Tremfya hver 4. uke enn hos pasienter som får Tremfya hver 8. uke (se "Hvordan du bruker Tremfya" i avsnitt 3).

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner

Tremfya kan muligens forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på tegn på slike tilstander mens du tar Tremfya.

Tegn eller symptomer på infeksjoner kan omfatte feber eller influensaliknende symptomer; muskelsmerter; hoste; kortpustethet; svie ved vannlating eller hyppigere vannlating enn vanlig; blod i slim; vekttap; diaré eller magesmerter; varm, rød eller verkende hud eller sår på kroppen.

Alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker, ørhet eller svimmelhet og elveblest (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4).

Avbryt behandlingen med Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du merker tegn som tyder på en mulig alvorlig allergisk reaksjon eller en infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tremfya

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig er vaksinert eller skal vaksineres. Det er noen typer vaksiner (levende vaksiner) du ikke skal få mens du bruker Tremfya.

Graviditet og amming

- Tremfya skal ikke brukes under graviditet da effekten av dette legemidlet på gravide kvinner ikke er kjent. Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, skal du unngå å bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Tremfya og i minst 12 uker etter siste dose med

- Tremfya. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør bli enige om du skal amme eller bruke Tremfya.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Tremfya påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Tremfya inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte sprøyte. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tremfya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Tremfya gis og hvor lenge

Legen bestemmer hvor lenge du trenger å bruke Tremfya.

Ulcerøs kolitt

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Crohns sykdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Du kan avtale med legen at du selv tar Tremfya. I så tilfelle vil du få nødvendig opplæring i hvordan Tremfya skal injiseres. Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan du setter

en injeksjon på deg selv. Det er viktig å ikke prøve å injisere selv før du har fått opplæring av lege eller sykepleier.

For detaljerte instruksjoner om hvordan du bruker Tremfya, les "Bruksanvisningen" som er vedlagt i esken nøye før bruk.

Dersom du tar for mye av Tremfya

Informér legen dersom du har fått for mye av Tremfya eller dosen har blitt gitt tidligere enn foreskrevet.

Dersom du har glemt å ta Tremfya

Informér legen dersom du har glemt å injisere en dose med Tremfya.

Dersom du avbryter behandling med Tremfya

Du skal ikke avbryte behandling med Tremfya uten å snakke med legen først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Stopp å bruke Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mulig alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) - tegn eller symptomer kan omfatte:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- sterk kløe i huden med rødt utslett eller hevede kuler
- ørhet, lavt blodtrykk eller svimmelhet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er milde til moderate. Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- luftveisinfeksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- leddsmerter (artragi)
- diaré
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslett
- rødhet, irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofiler
- herpes simplex-infeksjoner
- soppinfeksjon i huden, f.eks. mellom tærne (f.eks. fotsopp)
- omgangssyke (gastroenteritt)
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tremfya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på sprøyten etikett og ytteresken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store partikler. La den ferdigfylte sprøyten ligge i esken etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før bruk.

Dette legemidlet er til engangsbruk. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremfya

- Virkestoff er guselkumab. Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Tremfya inneholder polysorbat 80").

Hvordan Tremfya ser ut og innholdet i pakningen

Tremfya er en klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning. Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder én ferdigfylt sprøyte og i multipakninger med 2 esker, hver inneholdende 1 ferdigfylt sprøyte. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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: 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**Bruksanvisning
Tremfya
200 mg ferdigfylt sprøyte**



UTSTYR TIL ENGANGSBRUK

Viktig

Tremfya leveres i en ferdigfylt sprøyte til engangsbruk som inneholder én 200 mg dose.

Legen forteller deg om du skal bruke 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter.

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan gi deg Tremfya-injeksjoner hjemme, skal du, før du prøver å injisere, få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Tremfya ved bruk av den ferdigfylte sprøyten.

Les denne bruksanvisningen før bruk av Tremfya ferdigfylt sprøyte og hver gang du får en ny. Det kan komme ny informasjon. Denne bruksanvisningen erstatter ikke samtale med legen om din medisinske tilstand eller behandling. Les også pakningsvedlegget nøye før du starter injeksjonen og diskuter eventuelle spørsmål du måtte ha med legen eller sykepleieren.

Hver Tremfya ferdigfylt sprøyte kan kun brukes én gang. Kast den brukte ferdigfylte sprøyten (se trinn 4) etter én dose, selv om det fortsatt er legemiddel igjen i den. Du skal ikke gjenbruke en Tremfya ferdigfylt sprøyte.

Tremfya ferdigfylt sprøyte er tiltenkt injeksjon under huden, ikke i en muskel eller blodåre. Etter injeksjon vil nålen trekkes inn i enheten og låses på plass.



Informasjon om oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C–8 °C.

Skal ikke fryses.

Ikke rist den ferdigfylte sprøyten.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen for å beskytte mot lys og fysiske skader.

Oppbevar Tremfya og alle legemidler utilgjengelig for barn.

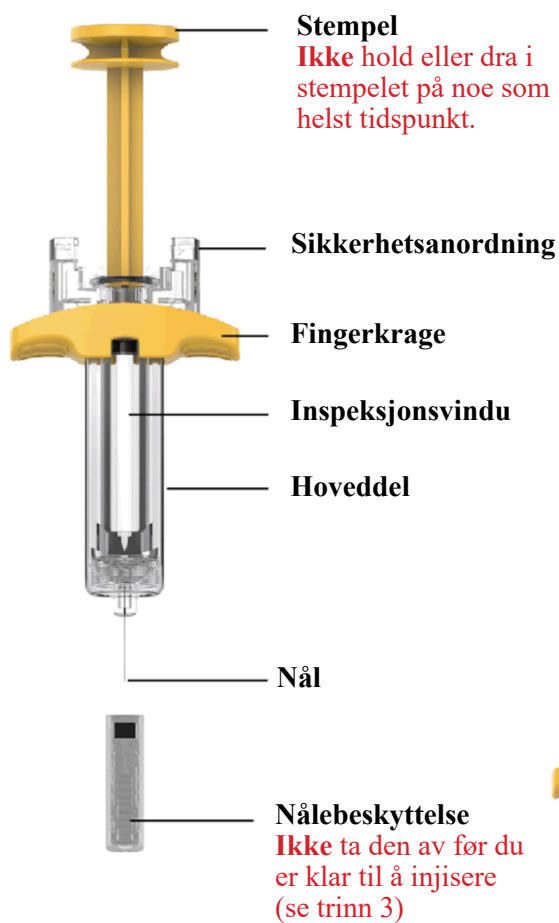


Trenger du hjelp?

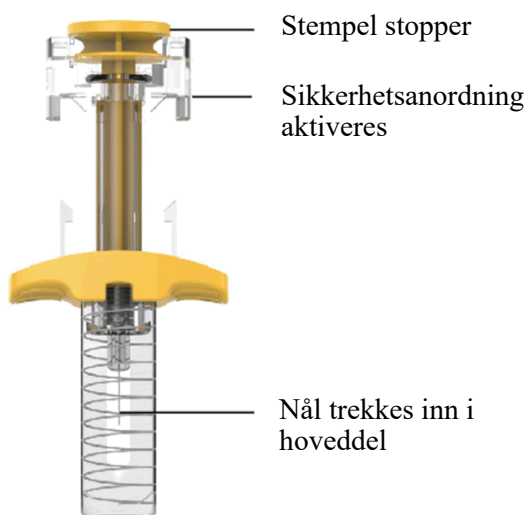
Kontakt legen for å snakke om eventuelle spørsmål du måtte ha. For ytterligere hjelp, se pakningsvedlegget for kontaktinformasjon til din lokale representant.

Kort om ferdigfylt sprøyte

Før bruk



Etter bruk



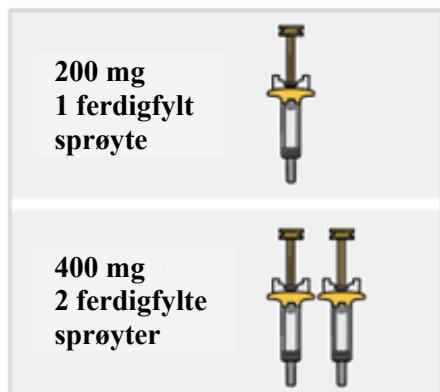
Du trenger:

- 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter basert på dosen legen har skrevet ut

Ikke inkludert i kartongen:

- Injeksjonstørk
- Bomullsdott eller kompress
- Plaster
- Beholder for skarpe

1. Forberedelser



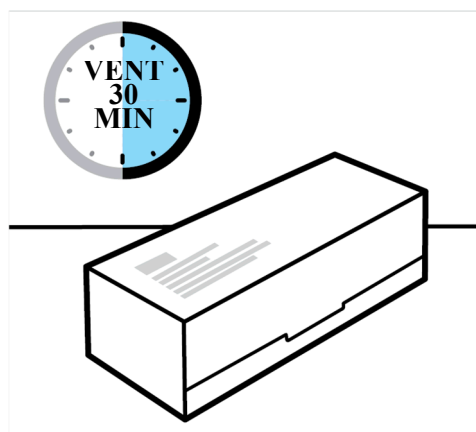
Sjekk dosen din for å se om du skal bruke 1 eller 2 ferdigfylte sprøyter og sjekk esken(e)

Ta esken(e) med den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet.

Sjekk utløpsdatoen ("EXP").

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom utløpsdatoen er passert eller dersom forseglingen på esken er brutt.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt sprøyte.

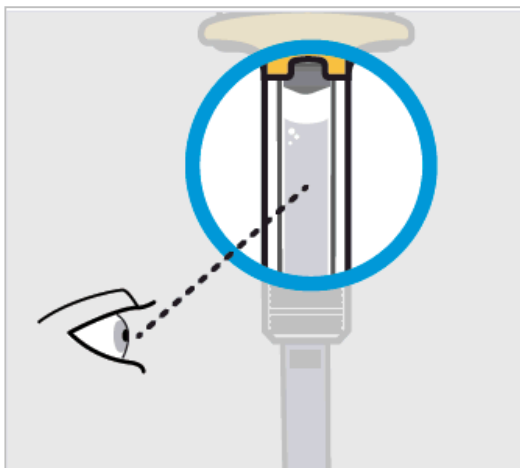


La Tremfya oppnå romtemperatur

La esken(e) ligge på en flat overflate ved romtemperatur i ca. **30 minutter** før bruk.

Ikke varm opp den (de) ferdigfylte sprøyten(e) på noen annen måte.

2. Klargjøre til injeksjon



Inspiser væsken for å se at den er klar til svakt gul

Ta den ferdigfylte sprøyten ut av esken.

Sjekk væsken i inspeksjonsvinduet. Den skal være klar til svakt gul og kan inneholde små hvite eller klare partikler. Du kan også se luftbobler. Dette er normalt.

Ikke injiser hvis væsken er:

- uklar eller
- misfarget eller
- har store partikler

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du mister den ned.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt sprøyte hvis du er usikker.



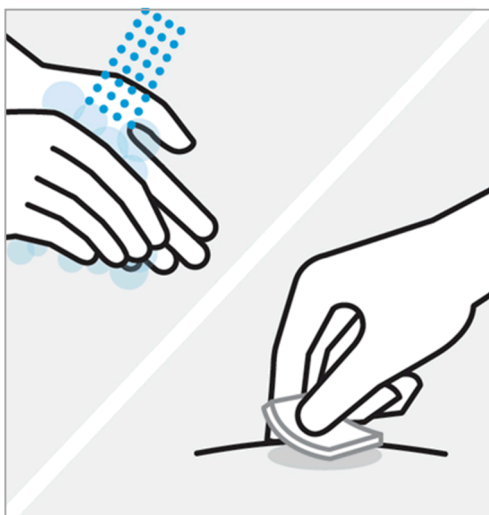
Velg injeksjonssted

Velg blant følgende områder til din injeksjon:

- Forside av lår (anbefalt)
- Nedre del av magen
Ikke bruk området på 5 centimeter rundt navlen.
- Bakside av overarmen (dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen)

Dersom du trenger 2 injeksjoner for å fullføre dosen din, velg et annet område eller la det være minst 5 centimeter mellom injeksjonsstedene.

Ikke injiser i hud som er øm, har blåmerker, rød, tykk, hard eller skjellende. Unngå områder med arr eller strekkmerker.



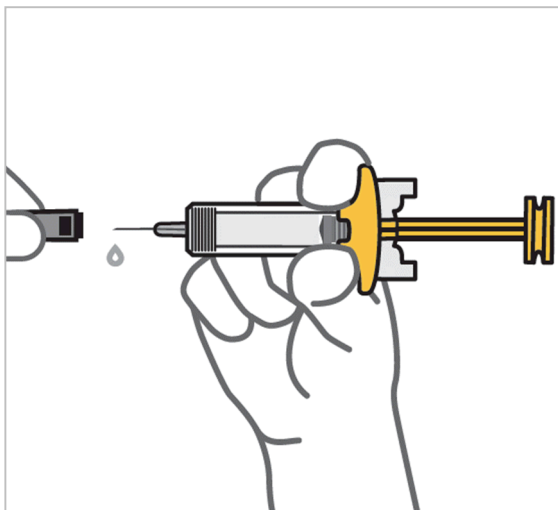
Vask hendene og rengjør injeksjonsstedet

Vask hendene godt med såpe og varmt vann.

Rengjør det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det lufttørke.

Ikke berør, vift eller blås på injeksjonsstedet etter at du har rengjort det.

3. Injiser Tremfya ved bruk av den ferdigfylte sprøyten



Fjern nålebeskyttelsen når du er klar til å injisere

Hold i sprøytens hoveddel og trekk nålebeskyttelsen rett av.

Det er normalt å se noen væskerdråper.

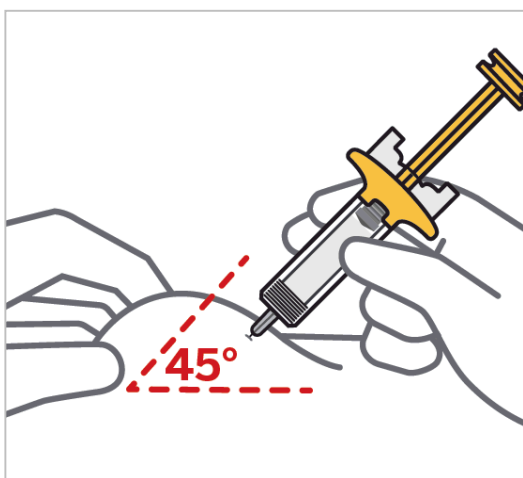
Injiser Tremfya innen 5 minutter etter at nålebeskyttelsen er fjernet.

Ikke sett på nålebeskyttelsen igjen, dette kan skade nålen eller medføre nålestikkskade.

Ikke berør nålen eller la den berøre noen overflater.

Ikke bruk den ferdigfylte sprøyten dersom du mister den ned. Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt sprøyte.

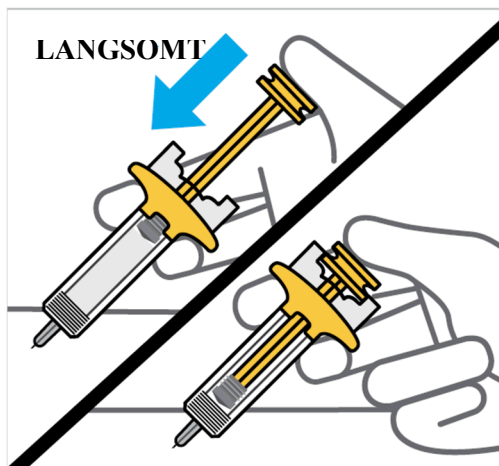
Ikke hold eller dra i stempelet på noe som helst tidspunkt.



Klem sammen huden på injeksjonsstedet og før nålen inn i ca. 45 graders vinkel.

Det er viktig å klemme sammen nok hud til å injisere under huden og ikke i muskel.

Før nålen inn med en rask, pilkastliknende bevegelse.



Press stempelet langsomt helt inn, frem til det stopper å injisere hele væsken
 Du vil kjenne litt motstand når du presser på stempelet, dette er normalt.

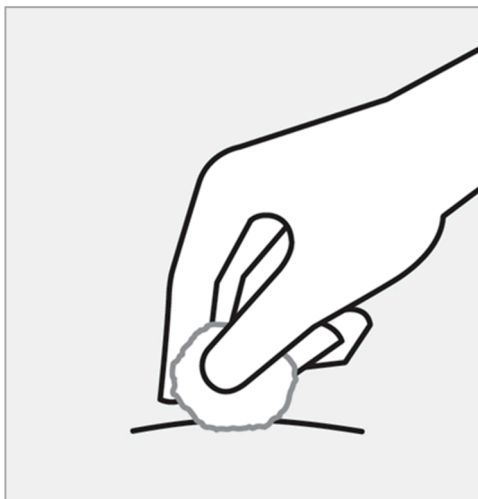


Slipp stempelet for å trekke nålen ut av huden

Nålen vil trekkes inn i enheten og låses på plass.

Dersom din foreskrevne dose krever to injeksjoner, gjenta trinn 2 til 4 med den andre ferdigfylte sprøyten.

4. Etter injeksjonen



Sjekk injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Press forsiktig på injeksjonsstedet med en bomullsdott eller gaskompress til eventuell blødning stopper.

Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov, dekk injeksjonsstedet med en bandasje.

Injeksjonen din er nå fullført!



Kast den brukte ferdigfylte sprøyten

Legg den brukte ferdigfylte sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk. Sørg for at du kaster beholderen slik legen eller sykepleieren har fortalt deg når beholderen er full.

Ikke kast den ferdigfylte sprøyten sammen med husholdningsavfall.

Ikke gjenbruk beholderen for skarpe gjenstander.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tremfya 200 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn guselkumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tremfya
3. Hvordan du bruker Tremfya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tremfya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot

Tremfya inneholder virkestoffet guselkumab som er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff.

Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til et protein kalt IL-23, som er tilstede i økte nivåer hos personer med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved ulcerøs kolitt kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, inkludert blodig avføring, behov for å komme raskt på toalettet og hyppige toalettbesøk, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

Crohns sykdom

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig Crohns sykdom, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved Crohns sykdom kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, som diaré, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

2. Hva du må vite før du bruker Tremfya

Bruk ikke Tremfya

- dersom du er allergisk overfor guselkumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du bruker Tremfya dersom du tror at du kan være allergisk.
- dersom du har en aktiv infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya:

- dersom du behandles for en infeksjon
- dersom du har en infeksjon som ikke går over eller som stadig kommer tilbake
- dersom du har tuberkulose eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose
- dersom du tror at du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon (se nedenfor, under "Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner")
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller dersom du skal vaksineres under behandlingen med Tremfya.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Legen vil vurdere om du må ta blodprøver for å sjekke om du har høye nivåer av leverenzymmer før du begynner med Tremfya og mens du bruker det. Økninger i leverenzymmer kan oppstå hyppigere hos pasienter som får Tremfya hver 4. uke enn hos pasienter som får Tremfya hver 8. uke (se "Hvordan du bruker Tremfya" i avsnitt 3).

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner

Tremfya kan muligens forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på tegn på slike tilstander mens du tar Tremfya.

Tegn eller symptomer på infeksjoner kan omfatte feber eller influensaliknende symptomer; muskelsmerter; hoste; kortpustethet; svie ved vannlating eller hyppigere vannlating enn vanlig; blod i slim; vekttap; diaré eller magesmerter; varm, rød eller verkende hud eller sår på kroppen.

Alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker, ørhet eller svimmelhet og elveblest (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4).

Avbryt behandlingen med Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du merker tegn som tyder på en mulig alvorlig allergisk reaksjon eller en infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tremfya

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig er vaksinert eller skal vaksineres. Det er noen typer vaksiner (levende vaksiner) du ikke skal få mens du bruker Tremfya.

Graviditet og amming

- Tremfya skal ikke brukes under graviditet da effekten av dette legemidlet på gravide kvinner ikke er kjent. Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, skal du unngå å bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Tremfya og i minst 12 uker etter siste dose med

- Tremfya. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør bli enige om du skal amme eller bruke Tremfya.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Tremfya påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Tremfya inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 1 mg polysorbat 80 i hver ferdigfylte penn. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

3. Hvordan du bruker Tremfya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye Tremfya gis og hvor lenge

Legen bestemmer hvor lenge du trenger å bruke Tremfya.

Ulcerøs kolitt

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Crohns sykdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Du kan avtale med legen at du selv tar Tremfya. I så tilfelle vil du få nødvendig opplæring i hvordan Tremfya skal injiseres. Snakk med lege eller sykepleier dersom du har spørsmål om hvordan du setter

en injeksjon på deg selv. Det er viktig å ikke prøve å injisere selv før du har fått opplæring av lege eller sykepleier.

For detaljerte instruksjoner om hvordan du bruker Tremfya, les "Bruksanvisningen" som er vedlagt i esken nøye før bruk.

Dersom du tar for mye av Tremfya

Informér legen dersom du har fått for mye av Tremfya eller dosen har blitt gitt tidligere enn foreskrevet.

Dersom du har glemt å ta Tremfya

Informér legen dersom du har glemt å injisere en dose med Tremfya.

Dersom du avbryter behandling med Tremfya

Du skal ikke avbryte behandling med Tremfya uten å snakke med legen først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Stopp å bruke Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mulig alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) - tegn eller symptomer kan omfatte:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- sterk kløe i huden med rødt utslett eller hevede kuler
- ørhet, lavt blodtrykk eller svimmelhet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er milde til moderate. Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- luftveisinfeksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- leddsmerter (artragi)
- diaré
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslett
- rødhet, irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofiler
- herpes simplex-infeksjoner
- soppinfeksjon i huden, f.eks. mellom tærne (f.eks. fotsopp)
- omgangssyke (gastroenteritt)
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tremfya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på den ferdigfylte pennens etikett og ytteresken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store partikler. La den ferdigfylte pennen ligge i esken etter at den er tatt ut av kjøleskapet, og la den oppnå romtemperatur ved å vente i 30 minutter før bruk.

Dette legemidlet er til engangsbruk. Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremfya

- Virkestoff er guselkumab. Hver ferdigfylte penn inneholder 200 mg guselkumab i 2 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Tremfya inneholder polysorbat 80").

Hvordan Tremfya ser ut og innholdet i pakningen

Tremfya er en klar, fargeløs til svakt gul injeksjonsvæske, oppløsning. Det er tilgjengelig i pakninger som inneholder én ferdigfylt penn og i multipakninger med 2 esker, hver inneholdende 1 ferdigfylt penn. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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: 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

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

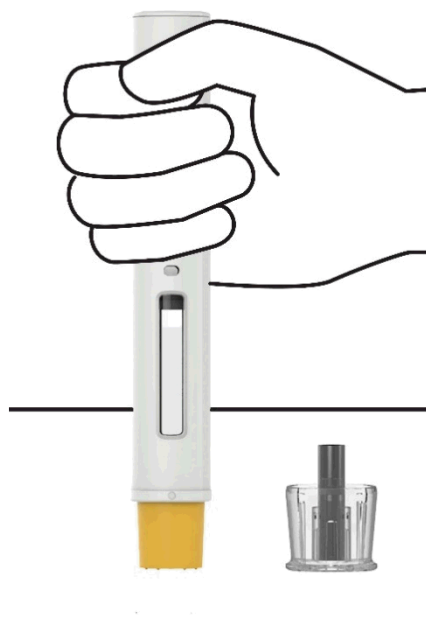
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

**Bruksanvisning
Tremfya
200 mg ferdigfylt penn**



UTSTYR TIL ENGANGSBRUK

Viktig

Tremfya leveres i en ferdigfylt penn til engangsbruk som inneholder én 200 mg dose.

Legen forteller deg om du skal bruke 1 eller 2 ferdigfylte penner.

Dersom legen bestemmer at du eller en omsorgsperson kan gi deg Tremfya-injeksjoner hjemme, skal du, før du prøver å injisere, få opplæring i riktig måte å klargjøre og injisere Tremfya ved bruk av den ferdigfylte pennen.

Les denne bruksanvisningen før bruk av Tremfya ferdigfylt penn og hver gang du får en ny ferdigfylt penn. Det kan komme ny informasjon. Denne bruksanvisningen erstatter ikke samtale med legen om din medisinske tilstand eller behandling. Les også pakningsvedlegget nøye før du starter injeksjonen og diskuter eventuelle spørsmål du måtte ha med legen eller sykepleieren.

Hver Tremfya ferdigfylt penn kan kun brukes én gang. Kast den brukte ferdigfylte pennen (se trinn 4) etter én dose, selv om det fortsatt er legemiddel igjen i den. Du skal ikke gjenbruke en ferdigfylt penn.



Informasjon om oppbevaring

Oppbevares i kjøleskap ved 2 °C–8 °C.

Skal ikke fryses.

Ikke rist den ferdigfylte pennen.

Oppbevar den ferdigfylte pennen i originalpakningen for å beskytte mot lys og fysiske skader.

Oppbevar Tremfya og alle legemidler utilgjengelig for barn.



Trenger du hjelp?

Kontakt legen for å snakke om eventuelle spørsmål du måtte ha. For ytterligere hjelp, se pakningsvedlegget for kontaktinformasjon til din lokale representant.

Kort om ferdigfylt penn

Før bruk



Etter bruk

Stempelstang
fyller
inspeksjonsvindu



Inspeksjons-
vindu

Gul sikkerhets-
anordning for nålen

Tynn skjult nål



Hette
**Skal ikke
fjernes før du
er klar til å
injisere
(se trinn 3)**

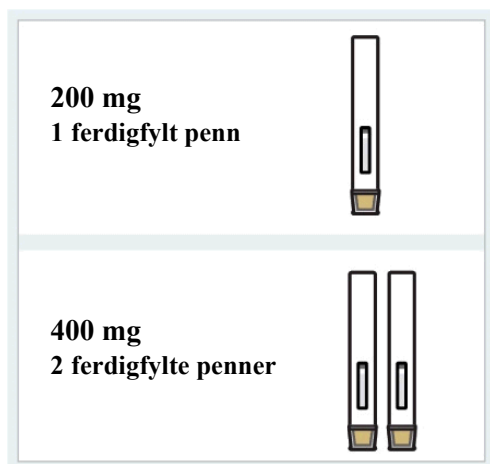
Du trenger:

- 1 eller 2 ferdigfylte penner basert på dosen legen har skrevet ut

Ikke inkludert i kartongen:

- Injeksjonstørk
- Bomullsdott eller kompress
- Plaster
- Beholder for skarpe gjenstander (se trinn 4)

1. Forberedelser



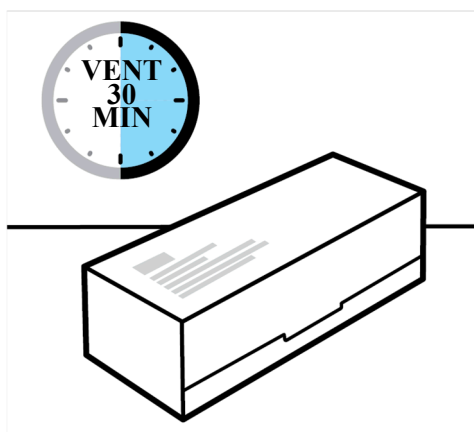
Sjekk din foreskrevne dose for å se om du skal bruke 1 eller 2 ferdigfylte penner og sjekk esken(e)

Ta esken(e) med den ferdigfylte pennen ut av kjøleskapet.

Sjekk utløpsdatoen ("EXP") på esken.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom utløpsdatoen er passert eller dersom forseglingen på esken er brutt.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.

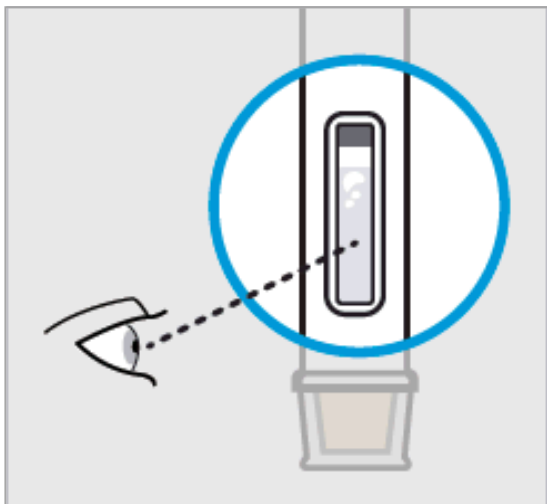


La Tremfya oppnå romtemperatur

La esken(e) ligge på en flat overflate ved romtemperatur i ca. **30 minutter** før bruk.

Ikke varm opp den (de) ferdigfylte pennen(e) på noen annen måte.

2. Klargjøre til injeksjon



Inspiser væsken i vinduet for å se at den er klar til svakt gul

Ta den ferdigfylte pennen ut av esken.

Sjekk væsken i inspeksjonsvinduet. Den skal være klar til svakt gul og kan inneholde små hvite eller klare partikler. Du kan også se luftbobler.

Dette er normalt.

Ikke injiser hvis væsken er:

- uklar eller
- misfarget eller
- har store partikler

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn hvis du er usikker.



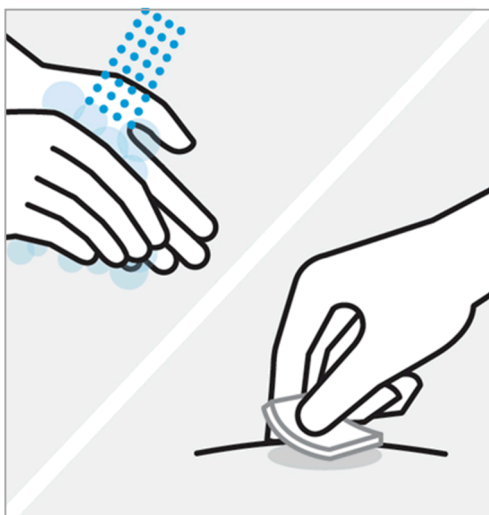
Velg injeksjonssted

Velg blant følgende områder til din injeksjon:

- Forside av lår (anbefalt)
- Nedre del av magen
Ikke bruk området på 5 centimeter rundt navlen.
- Bakside av overarmen (dersom en omsorgsperson gir deg injeksjonen)

Dersom du trenger 2 injeksjoner for å fullføre dosen din, velg et annet område eller la det være minst 5 centimeter mellom injeksjonsstedene.

Ikke injiser i hud som er øm, har blåmerker, rød, tykk, hard eller skjellende. Unngå områder med arr eller strekkmerker.



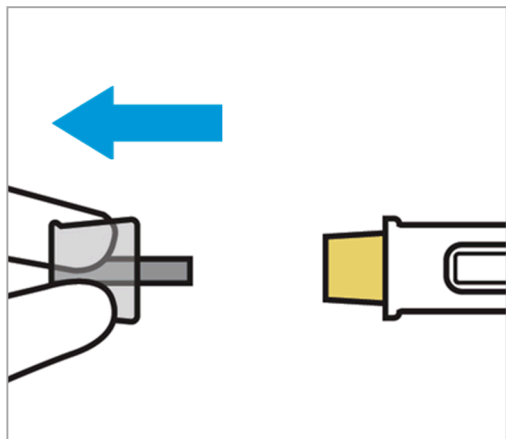
Vask hendene og rengjør injeksjonsstedet

Vask hendene godt med såpe og varmt vann.

Rengjør det valgte injeksjonsstedet med et injeksjonstørk og la det lufttørke.

Ikke berør, vift eller blås på injeksjonsstedet etter at du har rengjort det.

3. Injiser Tremfya ved bruk av den ferdigfylte pennen



Dra av hetten når du er klar til å injisere

Ikke berør nålens gule sikkerhetsanordning!
Dette kan starte injeksjonen slik at du ikke får dosen.

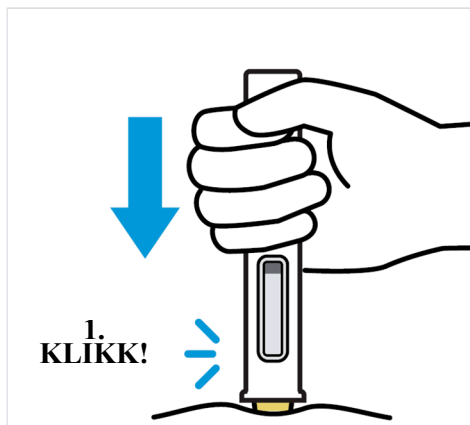
Dra hetten rett av. Det er normalt å se noen dråper væske.

Injiser Tremfya innen 5 minutter etter at hetten er fjernet.

Ikke sett på hetten igjen, da dette kan skade nålen.

Ikke bruk den ferdigfylte pennen dersom du mister den ned etter at du har fjernet hetten.

Kontakt lege eller apotek for å få en ny ferdigfylt penn.



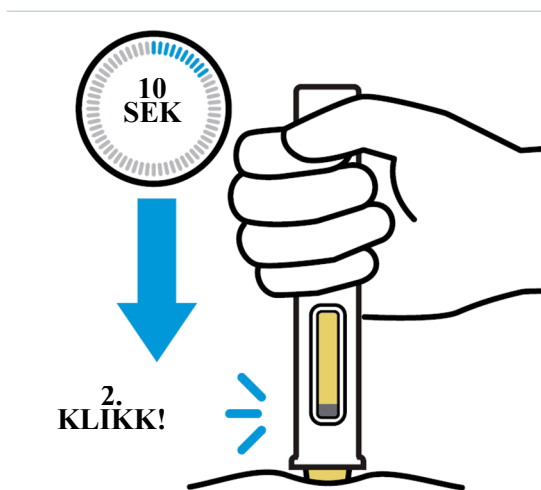
Plasser den ferdigfylte pennen rett på injeksjonsstedet og press og hold deretter den ferdigfylte pennen

Ikke løft den ferdigfylte pennen under injeksjon!
Hvis du gjør det, låses nålens gule sikkerhetsanordning, og hele dosen vil ikke bli gitt.

Plasser den ferdigfylte pennen rett på injeksjonsstedet med nålens gule sikkerhetsanordning mot huden og inspeksjonsvinduet mot deg.

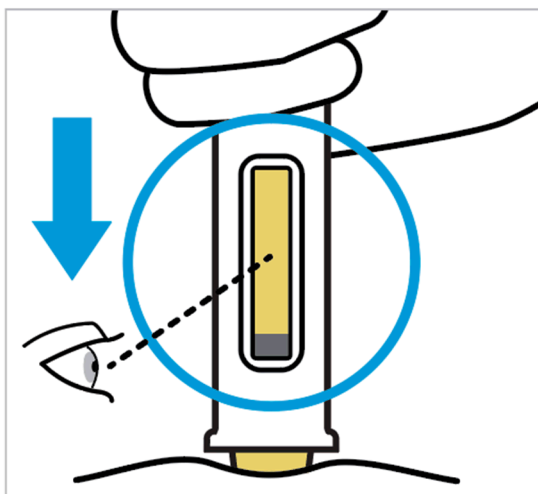
Press den ferdigfylte pennen ned og fortsett å holde den nede mot huden.

Du vil høre det første klikket.



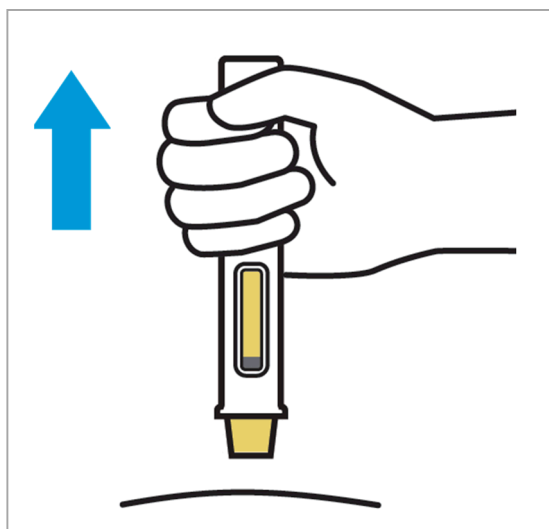
Fortsett å holde den ferdigfylte pennen fast mot huden i ca. 10 sekunder til du hører det andre klikket

Du er nesten ferdig.



Fortsett å holde fast mot huden og sjekk at injeksjonen er fullført

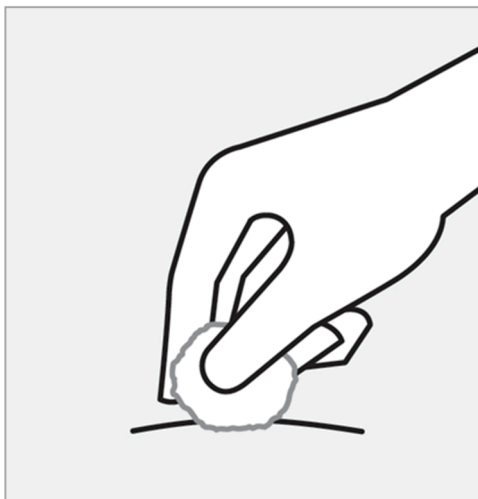
Injeksjonen er fullført når stempelstangen slutter å bevege seg og fyller inspeksjonsvinduet.



Løft rett opp

Dersom din foreskrevne dose krever to injeksjoner, gjenta trinn 2 til 4 med den andre ferdigfylte pennen.

4. Etter injeksjonen



Sjekk injeksjonsstedet

Det kan være en liten mengde blod eller væske på injeksjonsstedet. Press forsiktig på huden med en bomullsdott eller gaskompress til eventuell blødning stopper.

Ikke gni på injeksjonsstedet. Ved behov, dekk injeksjonsstedet med en bandasje.

Injeksjonen din er nå fullført!



Kast den brukte ferdigfylte pennen og hetten

Legg den brukte ferdigfylte pennen og hetten i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk.

Sørg for at du kaster beholderen slik legen eller sykepleieren har fortalt deg når beholderen er full.

Ikke kast den ferdigfylte pennen sammen med husholdningsavfall.

Ikke gjenbruk beholderen for skarpe gjenstander.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning guselkumab

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Tremfya
3. Hvordan du bruker Tremfya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Tremfya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Tremfya er og hva det brukes mot

Tremfya inneholder virkestoffet guselkumab som er en type protein som kalles et monoklonalt antistoff.

Dette legemidlet virker ved å blokkere aktiviteten til et protein kalt IL-23, som er tilstede i økte nivåer hos personer med ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Ulcerøs kolitt

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har ulcerøs kolitt vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved ulcerøs kolitt kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, inkludert blodig avføring, behov for å komme raskt på toalettet og hyppige toalettbesøk, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

Crohns sykdom

Tremfya brukes til behandling av voksne med moderat til alvorlig Crohns sykdom, en betennelsessykdom i tarmen. Dersom du har Crohns sykdom vil du først få andre legemidler. Dersom du ikke får god nok effekt av disse legemidlene eller ikke tåler disse legemidlene, kan du få Tremfya.

Bruk av Tremfya ved Crohns sykdom kan hjelpe deg ved at det reduserer tegn og symptomer på sykdommen, som diaré, magesmerter og betennelse i tarmslimhinnen. Dette kan bedre din evne til å utføre vanlige hverdagsaktiviteter samt redusere tretthet.

2. Hva du må vite før du bruker Tremfya

Bruk ikke Tremfya

- dersom du er allergisk overfor guselkumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Snakk med lege før du bruker Tremfya dersom du tror at du kan være allergisk.
- dersom du har en aktiv infeksjon, inkludert aktiv tuberkulose.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya:

- dersom du behandles for en infeksjon
- dersom du har en infeksjon som ikke går over eller som stadig kommer tilbake
- dersom du har tuberkulose eller har vært i nær kontakt med noen med tuberkulose
- dersom du tror at du har en infeksjon eller har symptomer på en infeksjon (se nedenfor, under "Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner")
- dersom du nylig har blitt vaksinert eller dersom du skal vaksineres under behandlingen med Tremfya.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Tremfya dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder deg.

Legen vil vurdere om du må ta blodprøver for å sjekke om du har høye nivåer av leverenzymmer før du begynner med Tremfya og mens du bruker det. Økninger i leverenzymmer kan oppstå hyppigere hos pasienter som får Tremfya hver 4. uke enn hos pasienter som får Tremfya hver 8. uke (se "Hvordan du bruker Tremfya" i avsnitt 3).

Vær oppmerksom på infeksjoner og allergiske reaksjoner

Tremfya kan muligens forårsake alvorlige bivirkninger, inkludert allergiske reaksjoner og infeksjoner. Du må være oppmerksom på tegn på slike tilstander mens du tar Tremfya.

Tegn eller symptomer på infeksjoner kan omfatte feber eller influensaliknende symptomer; muskelsmerter; hoste; kortpustethet; svie ved vannlating eller hyppigere vannlating enn vanlig; blod i slim; vekttap; diaré eller magesmerter; varm, rød eller verkende hud eller sår på kroppen.

Alvorlige allergiske reaksjoner har forekommet med Tremfya. Symptomer kan omfatte hevelse i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, svelge- eller pustevansker, ørhet eller svimmelhet og elveblest (se "Alvorlige bivirkninger" i avsnitt 4).

Avbryt behandlingen med Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp **umiddelbart** dersom du merker tegn som tyder på en mulig alvorlig allergisk reaksjon eller en infeksjon.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år da det ikke er undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Tremfya

Snakk med lege eller apotek:

- dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.
- dersom du nylig er vaksinert eller skal vaksineres. Det er noen typer vaksiner (levende vaksiner) du ikke skal få mens du bruker Tremfya.

Graviditet og amming

- Tremfya skal ikke brukes under graviditet da effekten av dette legemidlet på gravide kvinner ikke er kjent. Dersom du er en kvinne i fruktbar alder, skal du unngå å bli gravid, og du må bruke sikker prevensjon mens du bruker Tremfya og i minst 12 uker etter siste dose med

Tremfya. Snakk med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

- Snakk med lege dersom du ammer eller planlegger å amme. Du og legen bør bli enige om du skal amme eller bruke Tremfya.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Tremfya påvirker din evne til å kjøre og bruke maskiner.

Tremfya inneholder polysorbat 80

Dette legemidlet inneholder 10 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 0,5 mg/ml.

Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

Tremfya inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt".

Før Tremfya gis til deg, blir det imidlertid blandet med en oppløsning som inneholder natrium. Snakk med legen om du går på en saltfattig diett.

3. Hvordan du bruker Tremfya

Tremfya er tiltenkt bruk under veiledning og tilsyn av lege med erfaring med diagnostisering og behandling av ulcerøs kolitt og Crohns sykdom.

Hvor mye Tremfya gis og hvor lenge

Legen bestemmer hvor lenge du trenger å bruke Tremfya.

Ulcerøs kolitt

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Crohns sykdom

Behandlingsstart:

Behandlingsstart kan gis enten som intravenøs infusjon eller ved subkutan injeksjon:

- Intravenøs infusjon: Den første dosen av Tremfya er 200 mg og vil bli gitt som intravenøs infusjon (drypp i en vene i armen) av lege eller sykepleier. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.
- Subkutan injeksjon: Den første dosen av Tremfya er 400 mg og vil bli gitt under huden (subkutan injeksjon) på forskjellige steder på kroppen. Etter første dose, får du en andre dose etter 4 uker og deretter en tredje dose etter ytterligere 4 uker.

Vedlikeholdsbehandling:

En vedlikeholdsdose av Tremfya vil bli gitt som injeksjon under huden (subkutan injeksjon), enten på 100 mg eller 200 mg. Legen bestemmer hvilken vedlikeholdsdose du skal få:

- En dose på 100 mg vil bli gitt 8 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 8. uke.
- En dose på 200 mg vil bli gitt 4 uker etter den tredje startdosen av behandlingen, og deretter hver 4. uke.

Dersom du tar for mye av Tremfya

Informér legen dersom du har fått for mye av Tremfya eller dosen har blitt gitt tidligere enn foreskrevet.

Dersom du har glemt å ta Tremfya

Informér legen dersom du har glemt å injisere en dose med Tremfya.

Dersom du avbryter behandling med Tremfya

Du skal ikke avbryte behandling med Tremfya uten å snakke med legen først. Dersom du avbryter behandlingen, kan symptomene komme tilbake.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Stopp å bruke Tremfya og snakk med legen eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du får noen av følgende bivirkninger:

Mulig alvorlig allergisk reaksjon (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) - tegn eller symptomer kan omfatte:

- puste- eller svelgevansker
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- sterk kløe i huden med rødt utslett eller hevede kuler
- ørhet, lavt blodtrykk eller svimmelhet

Andre bivirkninger

Følgende bivirkninger er milde til moderate. Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom noen av disse bivirkningene blir alvorlige.

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- luftveisinfeksjoner

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- hodepine
- leddsmerter (artralgi)
- diaré
- økte nivåer av leverenzymmer i blodet
- hudutslett
- rødhet, irritasjon eller smerter på injeksjonsstedet

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- redusert antall av en type hvite blodceller kalt nøytrofiler
- herpes simplex-infeksjoner
- soppinfeksjon i huden, f.eks. mellom tærne (f.eks. fotsopp)
- omgangssyke (gastroenteritt)
- elveblest

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer)

- allergisk reaksjon

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Tremfya

Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning gis på sykehus eller klinikk, og pasienter skal ikke trenge å oppbevare eller håndtere det.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassets etikett og ytteresken etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevar hetteglasset i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at legemidlet er uklart eller misfarget eller inneholder store partikler.

Dette legemidlet er til engangsbruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Tremfya

- Virkestoff er guselkumab. Hvert hetteglass inneholder 200 mg guselkumab i 20 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er dinatriumedetatdihydrat, histidin, histidinmonohydrokloridmonohydrat, metionin, polysorbat 80 (E 433), sukrose og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 "Tremfya inneholder polysorbat 80").

Hvordan Tremfya ser ut og innholdet i pakningen

Tremfya er en klar, fargeløs til svakt gul infusjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Janssen Biologics B.V.

Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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: 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

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

-----><-----

Tremfya 200 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
guselkumab

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) hetteglass til intravenøs infusjon

Tremfya oppløsning til intravenøs infusjon må fortynnes, tilberedes og infunderes av helsepersonell med bruk av aseptisk teknikk. Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Sjekk Tremfya visuelt for partikler og misfarging før administrering. Tremfya er en klar og fargeløs til svakt gul oppløsning som kan inneholde små gjennomskinnelige partikler. Skal ikke brukes dersom væsken inneholder store partikler, er misfarget eller uklar.

Instruksjoner for fortynning og administrering

Tilsett Tremfya i en 250 ml intravenøs infusjonspose med 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske som følger:

1. Trekk opp og kast 20 ml av 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæsken fra 250 ml infusjonsposen, som er tilsvarende volumet av Tremfya som skal tilsettes.
2. Trekk opp 20 ml Tremfya fra hetteglasset og tilsett det til den 250 ml intravenøse infusjonsposen med 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske til en endelig konsentrasjon på 0,8 mg/ml. Bland den fortynnede oppløsningen forsiktig. Kast hetteglasset med eventuelle rester av oppløsning.
3. Sjekk den fortynnede oppløsningen visuelt for partikler og misfarging før infusjon. Infunder den fortynnede oppløsningen over en periode på minst én time.
4. Bruk kun et infusjonssett med integrert («in-line»), sterilt, ikke-pyrogen filter med lav proteinbinding (porestørrelse 0,2 mikrometer).
5. Tremfya skal ikke infunderes samtidig i samme intravenøse slange som andre legemidler.
6. Ikke anvendt legemiddel skal destrueres i overensstemmelse med lokale krav.