

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 45 mg/0,45 ml injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé naplnené pero obsahuje 45 mg guselkumabu v 0,45 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 100 mg guselkumabu.

Každým naplneným perom sa môže podať 0,1 ml až 0,45 ml (čo zodpovedá 10 mg až 45 mg guselkumabu) zvyšovaním po 0,05 ml.

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 lambda (IgG1 λ) monoklonálna protilátka (mAb), ktorá vzniká v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 (E433) v každom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (VarioJect)

Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc, s cieľovým pH 5,8 a približnou osmolaritou 367,5 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy deťom a dospievajúcim vo veku od 6 rokov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ložiskovej psoriázy.

Dávkovanie

Naplnené pero s obsahom 45 mg/0,45 ml je určené pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov a starších s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg.

Každé naplnené pero je určené na jedno použitie u jedného pacienta a po použití sa musí ihneď zlikvidovať.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov (6 až 17 rokov)

Deti vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg

Odporúčaná dávka je uvedená v tabuľke 1 nižšie, maximálne do 45 mg, podávaná subkutánnou

injekciou v 0. a 4. týždni, po ktorých nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w).

Tabuľka 1: Odporúčaná dávka guselkumabu na subkutánnu injekciu u pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg

Telesná hmotnosť (kg) (v čase podania dávky)	Dávka (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

Deti vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac

Pre deti s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac je k dispozícii 100 mg naplnená injekčná striekačka. Informácie o dávkovaní a spôsobe podávania, pozri časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku Tremfy 100 mg naplnená injekčná striekačka.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pediatrických pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 24 týždňoch liečby.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka má byť podaná čo najskôr. Následne sa má v dávkovaní pokračovať podľa pôvodného časového plánu.

Špeciálne skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Použitie Tremfy sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Všeobecne sa nepredpokladá, že tieto stavy budú mať významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti monoklonálnych protilátok a nepovažuje sa za potrebné upravovať dávkovanie. Ďalšie informácie o eliminácii guselkumabu, pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tremfy u pacientov mladších ako 6 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie. Ak je to možné, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Tremfy si nemajú podávať pediatrickí pacienti sami. Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánnu injekciu, môže Tremfy injekčne podávať ošetrovateľ, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacientov naďalej náležite sledovať. Ošetrovateľov treba poučiť, aby podávali predpísané množstvo roztoku podľa „Návodu na použitie“ priloženom v škatuli. Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s klinicky významnou, aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi alebo nie je primerane liečená.

Pacientov liečených guselkumabom treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej chronickej alebo akútnej infekcie. Ak sa u pacienta rozvinie klinicky významná alebo vážna infekcia, alebo neodpovedá na štandardnú liečbu, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a liečba sa má ukončiť, kým nie je infekcia vyliečená.

Vyšetrenie tuberkulózy pred liečbou

Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). U pacientov užívajúcich guselkumab sa majú sledovať prejavy a príznaky aktívnej TB počas liečby a po nej. Antituberkulózná liečba sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby.

Precitlivenosť

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Niektoré vážne reakcie z precitlivenosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe.

Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom (pozri časť 4.8).

Imunizácia

Pred začatím liečby sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií zodpovedajúcich veku pacienta podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súbežne podávať živé vakcíny. K dispozícii nie sú žiadne údaje o odpovedi na živé alebo inaktivované vakcíny.

Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Predpisujúci lekári sa majú oboznámiť so Súhrnom charakteristických vlastností daných vakcín kvôli podrobnejším informáciám a pokynom o súbežnom podávaní imunosupresív po očkovaní.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 (E433) v každom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie so substrátmi CYP450

V štúdií fázy I u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou neboli zmeny systémovej expozície ($C_{\max}$ a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarínu, omeprazolu, dextrometorfanu a kofeínu po jednorazovej dávke guselkumabu klinicky významné, čo naznačuje, že interakcie medzi guselkumabom a substrátmi rôznych enzýmov CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) sú nepravdepodobné. Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450.

Súbežná imunosupresívna liečba alebo fototerapia

Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívami vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe.

Gravidita

Údaje o použití guselkumabu u gravidných žien sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa guselkumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. Ďalšie informácie o vylučovaní guselkumabu do mlieka zvierat (makak dlhochvostý), pozri časť 5.3.

Fertilita

Vplyv guselkumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest (približne 8 % pacientov v štúdiách s ulceróznou kolitídou, 11 % pacientov v štúdiách s Crohnovou chorobou a 15 % pacientov v klinických štúdiách so psoriázou a psoriatickou artritídou).

Celkový bezpečnostný profil u pacientov liečených Tremfyou je u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Tabuľka 2 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na liečbu psoriázy, psoriatickej artritídy, ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, ako aj nežiaducich reakcií z postmarketingových sledovaní. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest
	Menej časté	Infekcie herpes simplex
	Menej časté	Mykotické infekcie
	Menej časté	Gastroenteritída
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť
	Zriedkavé	Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Znížený počet neutrofilov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené hladiny transamináz

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou boli počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálne výsledky pečeňových testov, hypertransaminazémiu) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (8,6 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q4w a 8,3 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %). Počas 1 roka boli nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (ako sú uvedené vyššie) hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w.

Na základe laboratórnych hodnotení bola väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) ≤ 3 -násobok hornej hranice normálu (HHN). Zvýšenie hladín transamináz od > 3 do ≤ 5 -násobku HHN a > 5 -násobok HHN sa vyskytovalo s nízkou frekvenciou a bolo častejšie v skupine s guselkumabom q4w ako v skupine s guselkumabom q8w (Tabuľka 3). Podobné rozloženie frekvencie podľa závažnosti a podľa liečebnej skupiny bolo pozorované do konca 2-ročnej klinickej štúdie fázy III so psoriatickou artritídou.

Tabuľka 3: Frekvencia pacientov so zvýšením hladín transamináz od začiatku liečby v dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou

	Do týždňa 24 ^a			Do 1 roka ^b	
	Placebo n = 370 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c
ALT					
> 1 až ≤ 3 x HHN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x HHN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 až ≤ 3 x HHN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x HHN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebom kontrolované obdobie.

^b pacienti, ktorí boli na začiatku randomizovaní na placebo a prešli na guselkumab, nie sú zahrnutí.

^c počet pacientov s aspoň jedným hodnotením špecifického laboratórneho testu od začiatku štúdie v rámci časového obdobia.

V klinických štúdiách so psoriázou bola počas jedného roka frekvencia zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) pre dávku guselkumabu q8w podobná frekvencii pozorovanej pre dávku guselkumabu q4w v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou. Počas 5 rokov sa incidencia zvýšených hladín transamináz pri liečbe guselkumabom z roka na rok nezvyšovala. Väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz bola ≤ 3 x HHN.

Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas indukčného obdobia kontrolovaného placebom (0. – 12. týždeň) nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz a zvýšené výsledky pečeňových testov) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (1,7 % pacientov) ako v skupine s placebom (0,6 % pacientov). V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálnu funkciu pečene a zvýšené výsledky pečeňových testov) u 3,4 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 4,1 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 2,4 % v skupine s placebom.

Na základe laboratórnych hodnotení v zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou bola frekvencia zvýšenej hladiny ALT alebo AST nižšia ako frekvencia pozorovaná v klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou sa v priebehu obdobia kontrolovaného placebom (12. týždeň) u pacientov liečených guselkumabom zaznamenali zvýšené hladiny ALT (< 1 % pacientov) a AST (< 1 % pacientov) ≥ 3x HHN. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené zvýšené hladiny ALT a/alebo AST ≥ 3x HHN u 2,7 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 2,6 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 1,9 % v skupine s placebom. Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

Znížený počet neutrofilov

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bola počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená častejšie v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka bola nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom. Vo väčšine prípadov bol pokles počtu neutrofilov v krvi mierny, prechodný, nebol spojený s infekciou a neviedol k ukončeniu liečby.

Gastroenteritída

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou sa počas placebom kontrolovaného obdobia častejšie vyskytla gastroenteritída v skupine liečenej guselkumabom (1,1 %) ako v skupine s placebom (0,7 %). Do 264. týždňa hlásilo gastroenteritídu 5,8 % pacientov liečených guselkumabom. Nežiaduca reakcia gastroenteritída nebola vážna a do 264. týždňa neviedla k ukončeniu liečby guselkumabom. Výskyt gastroenteritídy pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom bol podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou súviselo s reakciami v mieste podania injekcie do 48. týždňa 0,7 % injekcií guselkumabu a 0,3 % injekcií s placebom. Do 264. týždňa súviselo s reakciami v mieste podania injekcie 0,4 % injekcií guselkumabu. Reakcie v mieste podania injekcie boli všeobecne miernej alebo strednej závažnosti; žiadna nebola vážna a jedna viedla k ukončeniu liečby guselkumabom.

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bol až do 24. týždňa počet pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie, nízky a mierne vyšší v skupinách s guselkumabom ako v skupine s placebom; 5 (1,3 %) pacientov v skupine s guselkumabom q8w, 4 (1,1 %) pacienti v skupine s guselkumabom q4w a 1 (0,3 %) pacient v skupine s placebom. Jeden pacient prerušil liečbu guselkumabom z dôvodu reakcie v mieste podania injekcie počas placebom kontrolovanej fázy klinických štúdií so psoriatickou artritídou. Počas 1 roka bol podiel pacientov hlásiacich 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie 1,6 % v skupine s guselkumabom q8w a 2,4 % v skupine q4w. Celkovo bol výskyt infekcií súvisiacich s reakciami v mieste podania injekcie pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

V klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy do 44. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania guselkumabu, 7,9 % (2,5 % injekcií) v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w (guselkumab 200 mg sa v klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy podával ako dve 100 mg injekcie) a žiadne reakcie v mieste podania v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna a žiadne neboli závažné.

V klinických štúdiách fázy II a III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 4,1 % (0,8 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Celkovo boli reakcie v mieste podania injekcie mierne; žiadne neboli závažné.

V klinickej štúdii fázy III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 7 % (1,3 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala 400 mg subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala 400 mg guselkumabu subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna; žiadne neboli závažné.

Imunogenicitá

Imunogenicitá guselkumabu bola hodnotená pomocou citlivej a samotné liečivo tolerujúcej imunologickej skúšky.

V zlúčených analýzach štúdií fázy II a fázy III u pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou sa za 52 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli u 5 % (n = 145) pacientov liečených guselkumabom. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 8 % (n = 12) protilátky, ktoré boli zaradené ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,4 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V zlúčených analýzach fázy III u pacientov so psoriázou sa za 264 týždňov

liečby protilátky proti liečivu vyvinuli približne u 15 % pacientov liečených guselkumabom. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 5 % protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,76 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu sa nespájali s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania injekcie.

V pediatrickej štúdii fázy III sa u 18 % (n = 21) pediatrických pacientov s psoriázou liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu až do 44. týždňa. Zo všetkých pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, žiadny nemal protilátky, ktoré by boli klasifikované ako neutralizujúce. Protilátky proti guselkumabu neboli spojené so zmenami farmakokinetiky, klinickej účinnosti alebo vznikom reakcií v mieste podania. Počet pacientov, ktorí boli pozitívni na protilátky proti guselkumabu, je však príliš malý na to, aby bolo možné vyvodiť definitívne závery o vplyve na účinnosť a bezpečnosť guselkumabu.

V súhrnných analýzach fázy II a fázy III u pacientov s ulceróznou kolitídou sa približne u 12 % (n = 58) pacientov liečených guselkumabom do 56 týždňov vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 16 % (n = 9) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 2 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

V zlúčených analýzach fázy II a fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou nasledovanou subkutánnym režimom udržiavacej dávky, sa približne u 5 % (n = 30) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 7 % (n = 2) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 0,3 % pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení subkutánnym indukčným a následne subkutánnym udržiavacím dávkovacím režimom, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z týchto pacientov malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania injekcie.

Pediatrická populácia

Ložisková psoriáza

Bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v štúdii fázy III kontrolovanej placebom a aktívnou látkou u pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou. Táto klinická štúdia hodnotila bezpečnosť počas 52 týždňov u 120 pacientov vo veku od 6 do 17 rokov. Bezpečnostný profil subkutánnej injekcie guselkumabu s použitím 45 mg/0,45 ml naplneného pera alebo 100 mg naplnenej injekčnej striekačky u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov bol konzistentný s bezpečnostným profilom uvádzaným v štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu sa pri návšteve, na ktorej bola podaná jednorazová dávka, podávali intravenózne dávky guselkumabu do 1 200 mg, ako aj subkutánne dávky do 400 mg. V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa uňho neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC16.

Mechanizmus účinku

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecifickosťou a afinitou cez väzobné miesto pre antigén. IL-23 je cytokín, ktorý sa podieľa na zápalovej a imunitnej odpovedi. Tým, že guselkumab blokuje IL-23 a bráni mu vo väzbe na jeho receptor, inhibuje bunkovú signalizáciu závislú od IL-23 a uvoľňovanie prozápalových cytokínov.

Hladiny IL-23 sú v koži pacientov s ložiskovou psoriázou zvýšené. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím naruša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze a psoriatickej artritíde klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23.

Ukázalo sa, že myeloidné bunky exprimujúce Fc-gama receptor 1 (CD64) sú dominantným zdrojom IL-23 v zapálenom tkanive pri psoriáze. Guselkumab preukázal *in vitro* blokovanie IL-23 a väzbu na CD64. Tieto výsledky naznačujú, že guselkumab je schopný neutralizovať IL-23 v bunkovom zdroji zápalu.

Farmakodynamické účinky

V štúdií fázy I viedla liečba guselkumabom k zníženej expresii génov cesty IL-23/Th17 a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií kožných lézií pacientov s ložiskovou psoriázou v 12. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. V rovnakej štúdií fázy I viedla v 12. týždni liečba guselkumabom k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek. Navyše boli v štúdiách fázy II a III s ložiskovou psoriázou pozorované znížené hladiny IL-17A, IL-17F a IL-22 v sére pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Tieto výsledky sú v súlade s klinickým prínosom pozorovaným pri liečbe ložiskovej psoriázy guselkumabom.

U pacientov so psoriatickou artritídou v štúdiách fázy III boli na začiatku liečby zvýšené hladiny proteínov akútnej fázy v sére vrátane C-reaktívneho proteínu, sérového amyloidu A a IL-6 a efektorových cytokínov lymfocytov Th17 IL-17A, IL-17F a IL-22. Guselkumab znížil hladiny týchto proteínov do 4 týždňov od začiatku liečby. Guselkumab ďalej znížil hladiny týchto proteínov do 24. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou a tiež s placebom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ložisková psoriáza u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu.

VOYAGE 1 a VOYAGE 2

Dve štúdie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2) hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom u 1 829 dospelých pacientov. Pacienti randomizovaní na guselkumab (n=825) dostali 100 mg v 0. a 4. týždni, a potom každých 8 týždňov až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 20. týždňa (VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní na adalimumab (n=582) dostali 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 1. týždni, po čom nasledovalo 40 mg každý druhý týždeň až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 23. týždňa (VOYAGE 2). V oboch štúdiách, pacienti randomizovaní na placebo

(n=422) dostali guselkumab 100 mg v 16. a 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. V otvorenej štúdii VOYAGE 1 začali všetci pacienti vrátane pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni dostávať v 52. týždni guselkumab každých 8 týždňov (q8w). V štúdii VOYAGE 2 pacienti randomizovaní na guselkumab v 0. týždni, ktorí boli v 28. týždni respondérmi podľa Psoriasis Area and Severity Index (PASI) s hodnotou 90, boli randomizovaní buď na pokračovanie v liečbe guselkumabom každých 8 týždňov (udržiavacia liečba) alebo dostali placebo (ukončenie liečby). Pacienti, ktorí ukončili liečbu, začali znovu používať guselkumab (s dávkou v čase opätovného začiatku liečby, o 4 týždne neskôr a potom každých 8 týždňov), keď zaznamenali aspoň 50 % stratu zlepšenia PASI, ktoré dosiahli v 28. týždni. Pacienti randomizovaní na adalimumab v 0. týždni, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90, dostali guselkumab v 28., 32. týždni a potom každých 8 týždňov. V štúdii VOYAGE 2 začali všetci pacienti dostávať v 76. týždni odslepený guselkumab každých 8 týždňov.

Východiskové charakteristiky ochorenia boli zhodné v skúšaných populáciách vo VOYAGE 1 a 2 s mediánom povrchu tela (BSA) 22 % a 24 %, mediánom východiskového PASI skóre 19 v oboch štúdiách, mediánom východiskového skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) 14 a 14,5, východiskovým skóre celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (*investigator global assessment*, IGA) s hodnotou závažné u 25 % a 23 % pacientov a anamnézou psoriatickej artritídy u 19 % a 18 % pacientov, v tomto poradí.

Spomedzi všetkých pacientov zaradených do VOYAGE 1 a 2, 32 % a 29 % nebolo doposiaľ liečených ani konvenčnou systémovou, ani biologickou liečbou, 54 % a 57 % bolo predtým liečených fototerapiou a 62 % a 64 % bolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou, v tomto poradí. V oboch štúdiách bolo 21 % predtým liečených biologickou liečbou vrátane 11 %, ktorí dostali najmenej jednu látku proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF α), a približne 10 %, ktorí dostali látku proti IL-12/IL-23.

Účinnosť guselkumabu bola hodnotená s ohľadom na celkové postihnutie kože, lokalitu ochorenia (koža na temene, ruky a nohy a nechty), kvalitu života a výsledky hlásené pacientom. Koprímárne cieľové ukazovatele vo VOYAGE 1 a 2 boli podiel pacientov, ktorí v 16. týždni v porovnaní s placebom dosiahli skóre IGA čisté alebo minimálne (IGA 0/1) a odpoveď PASI 90 (pozri Tabuľku 4).

Celkové postihnutie kože

Liečba guselkumabom viedla k významným zlepšeniam v meradlách aktivity ochorenia v porovnaní s placebom a adalimumabom v 16. týždni a v porovnaní s adalimumabom v 24. a 48. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti pre primárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele sú uvedené nižšie v Tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn klinických odpovedí vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

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

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 pre porovnanie guselkumabu a placebo.

^b p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

^c p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placebo s ohľadom na koprímárne cieľové ukazovatele.

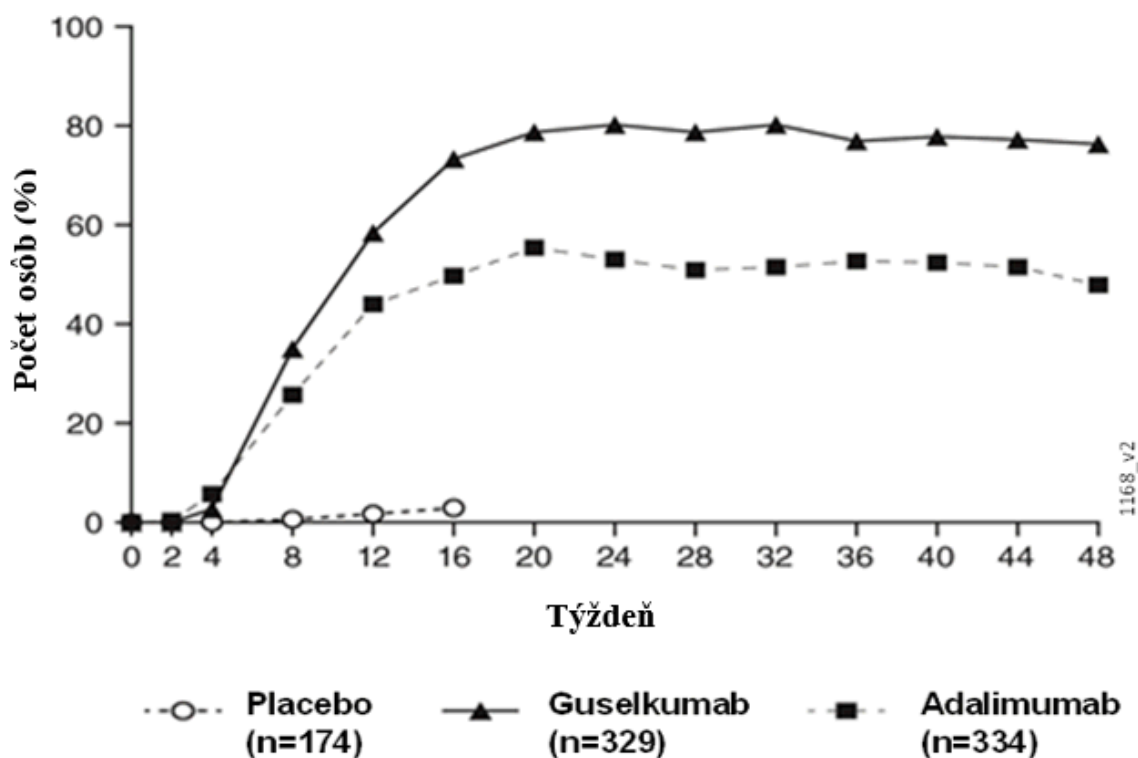
^d porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu.

Odpoveď v čase

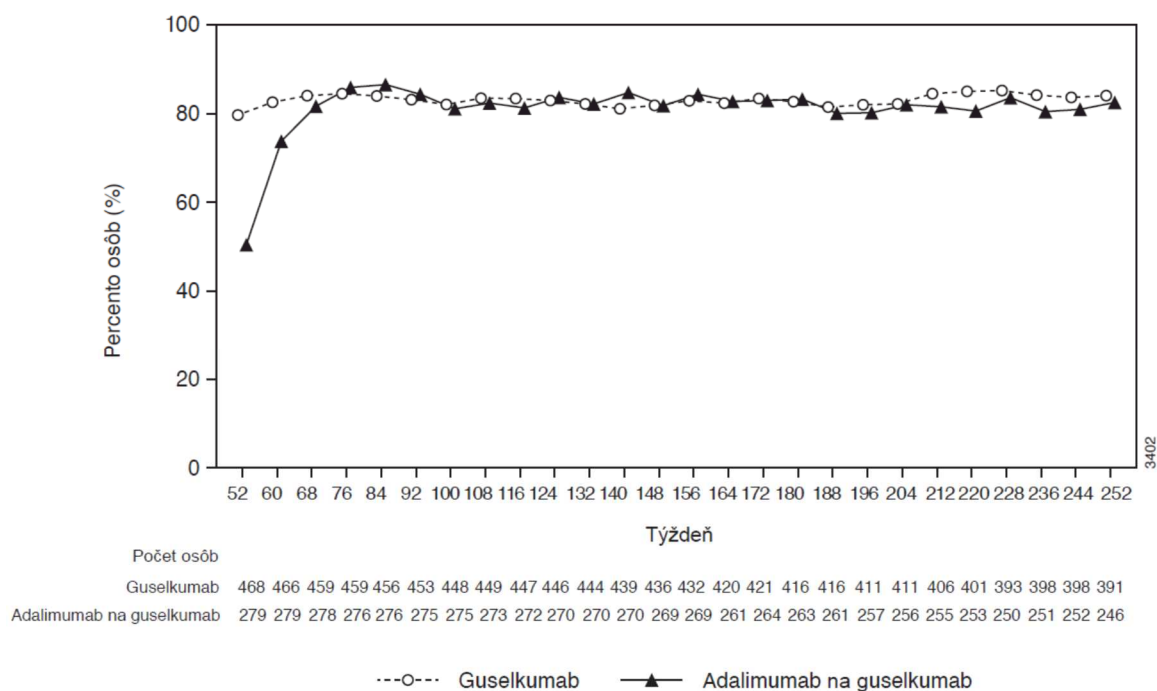
Guselkumab preukázal rýchly nástup účinnosti s významne vyšším percentom zlepšenia PASI v porovnaní s placebom už v 2. týždni (p < 0,001). Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, bolo od 8. týždňa numericky vyššie pri guselkumabe ako pri adalimumabe, rozdiel dosiahol maximum okolo 20. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a udržal sa do 48. týždňa (VOYAGE 1) (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Percento pacientov, ktorí dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (pacienti randomizovaní v 0. týždni) vo VOYAGE 1



V štúdiu VOYAGE 1 bola u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, miera odpovede PASI 90 udržiavaná od 52. týždňa do 252. týždňa. U pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni, ktorí boli prevedení na guselkumab v 52. týždni, sa miera odpovede PASI 90 zvýšila od 52. do 76. týždňa a potom bola udržiavaná do 252. týždňa (pozri Obrázok 2).

Obrázok 2: Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90 podľa návštev v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1



Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, umiestnenie ložísk, závažnosť východiskového PASI, súbežnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Guselkumab bol účinný u pacientov, ktorí neboli predtým liečení konvenčnou systémovou liečbou, biologickou liečbou a u pacientov, ktorí boli liečení biologickou liečbou.

Vo VOYAGE 2, 88,6 % pacientov, ktorí dostali udržiavaciu liečbu guselkumabom, boli v 48. týždni respondérmi PASI 90 v porovnaní s 36,8 % pacientov, u ktorých bola liečba ukončená v 28. týždni ($p < 0,001$). Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 4 týždne po ukončení liečby guselkumabom s mediánom doby do straty odpovede PASI 90 približne 15 týždňov. Spomedzi pacientov, ktorí ukončili liečbu a následne znovu začali liečbu guselkumabom, 80 % znovu získalo odpoveď PASI 90, keď boli hodnotení 20 týždňov po začiatku opätovnej liečby.

Vo VOYAGE 2, spomedzi 112 pacientov randomizovaných na adalimumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 66 % dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20 týždňoch a 76 % po 44 týždňoch liečby guselkumabom. Navyše spomedzi 95 pacientov randomizovaných na guselkumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 36 % dosiahlo odpoveď PASI 90 pri ďalších 20 týždňoch a 41 % pri ďalších 44 týždňoch kontinuálnej liečby guselkumabom. U pacientov, ktorí prešli z adalimumabu na guselkumab, neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Lokalita ochorenia

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni pozorované významné zlepšenia psoriázy na koži na temene, rukách a nohách a na nechtoch (merané pomocou Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], v tomto poradí) u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo ($p < 0,001$, Tabuľka 5). Guselkumab preukázal superioritu v porovnaní s adalimumabom pri psoriáze na temene a na rukách a nohách v 24. týždni (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždni (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, okrem psoriázy na rukách a nohách v 24. týždni [VOYAGE 2] a 48. týždni [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabuľka 5: Súhrn odpovedí lokality ochorenia vo VOYAGE 1 a 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 (%)						
16. týždeň	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
16. týždeň	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
16. týždeň	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
Percento zlepšenia, priemer (SD)						
16. týždeň	-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 Zahŕňa len pacientov s východiskovými skóre ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 alebo východiskovým skóre NAPSI > 0 .

^b Zahŕňa len pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie oproti východiskovej hodnote ≥ 2 stupne ss-IGA a/alebo hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavný sekundárny cieľový ukazovateľ.

^d porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba.

Kvalita života súvisiaca so zdravím/Výsledky hlásené pacientom

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo pozorované významne väčšie zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím merané pomocou Dermatology Life Quality Index (DLQI) a zlepšenia pacientom hlásených príznakov psoriázy (svrbenie, bolesť, pálenie, pichanie a napnutie kože) a prejavov psoriázy (suchá, popraskaná, šupinatá, opadávajúca alebo olupujúca sa, sčervenaná a krvácajúca koža) meraných pomocou Psoriasis Symptoms and Signs Diary (PSSD) (Tabuľka 6). Prejavy zlepšenia výsledkov hlásených pacientom sa udržali do 24. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždňa (VOYAGE 1). V štúdiu VOYAGE 1 sa u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, tieto zlepšenia udržali v otvorenej fáze do 252. týždňa (Tabuľka 7).

Tabuľka 6: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v 16. týždni vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI, pacienti s východiskovým skóre	170	322	328	248	495	247
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemer (štandardná odchýlka)						
16. týždeň	-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 skóre príznakov, pacienti s východiskovým skóre > 0	129	248	273	198	410	200
Skóre príznakov = 0, n (%)						
16. týždeň	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD skóre prejavov, pacienti s východiskovým skóre > 0	129	248	274	198	411	201
Skóre prejavov = 0, n (%)						
16. týždeň	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba.

^b porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^c $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab - guselkumab		
	76. týždeň	156. týždeň	252. týždeň	76. týždeň	156. týždeň	252. týždeň
DLQI skóre > 1 v úvode, n	445	420	374	264	255	235
Pacienti s DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD skóre príznakov, pacienti s východiskovým skóre > 0	347	327	297	227	218	200
Skóre príznakov = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD skóre prejavov, pacienti s východiskovým skóre > 0	347	327	297	228	219	201
Skóre prejavov = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

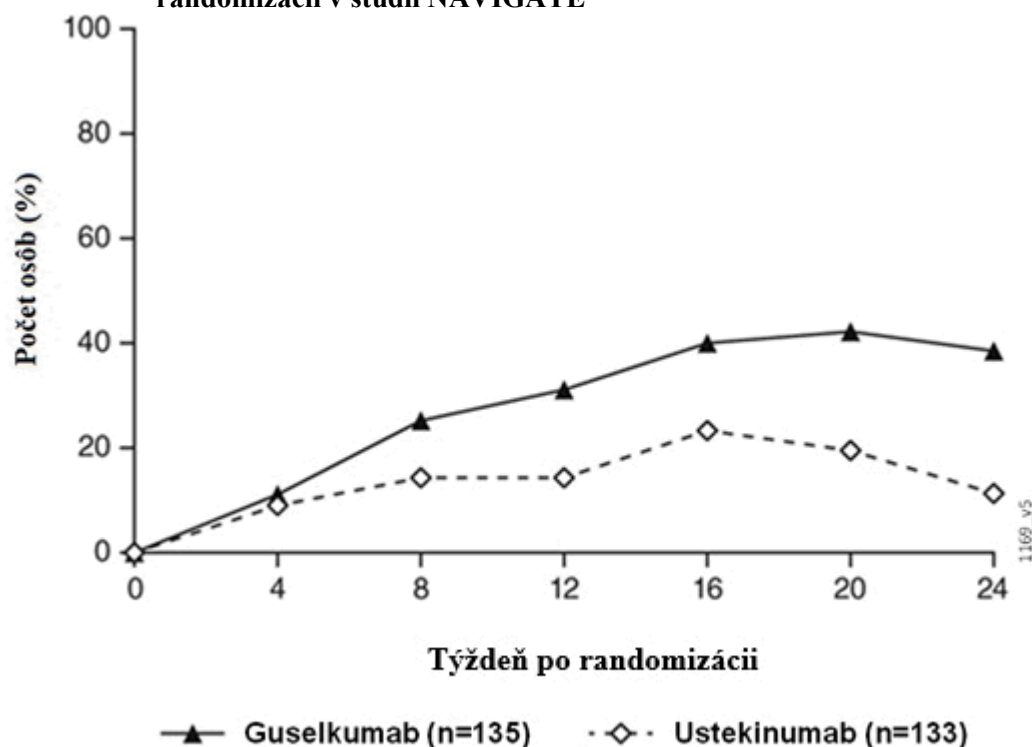
Vo VOYAGE 2 zaznamenali v 16. týždni pacienti liečení guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo významne väčšie zlepšenie oproti východiskovému stavu kvality života súvisiacej so zdravím, úzkosti a depresie a meradiel pracovného obmedzenia, meraných pomocou 36-bodového zdravotného dotazníka (SF-36, z angl. Short Form), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ), v tomto poradí. U pacientov randomizovaných na udržiavaciu liečbu v 28. týždni sa zlepšenia SF-36, HADS a WLQ udržali do 48. týždňa a v otvorenej fáze do 252. týždňa.

NAVIGATE

Štúdia NAVIGATE hodnotila účinnosť guselkumabu u pacientov, ktorí v 16. týždni neodpovedali dostatočne (t. j. pacienti, ktorí nedosiahli odpoveď „čistá“ alebo „minimálne“ definovanú ako IGA ≥ 2) na ustekinumab. Všetci pacienti (N = 871) dostali v 0. a 4. týždni v otvorenej fáze ustekinumab (45 mg $\leq$ 100 kg a 90 mg $>$ 100 kg). V 16. týždni boli 268 pacienti so skóre IGA ≥ 2 randomizovaní buď na pokračovanie liečby ustekinumabom (N = 133) každých 12 týždňov alebo na začatie liečby guselkumabom (N = 135) v 16., 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. Východiskové charakteristiky boli u randomizovaných pacientov podobné ako charakteristiky pozorované vo VOYAGE 1 a 2.

Po randomizácii bol primárnym cieľovým ukazovateľom počet návštev po randomizácii medzi 12. a 24. týždňom, pri ktorých pacienti dosiahli skóre IGA 0/1 a zaznamenali zlepšenie ≥ 2 stupne. Pacienti boli vyšetřovaní v štvortýždňových intervaloch, celkovo pri štyroch návštevách. Spomedzi pacientov, ktorí neodpovedali dostatočne na ustekinumab v čase randomizácie, bolo významne väčšie zlepšenie účinnosti pozorované u pacientov, ktorí prešli na liečbu guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí boli naďalej liečení ustekinumabom. V období medzi 12. a 24. týždňom po randomizácii dosiahli pacienti s guselkumabom skóre IGA 0/1 so zlepšením ≥ 2 stupne dvakrát častejšie ako pacienti s ustekinumabom (priemer 1,5 oproti 0,7 návštevy, v tomto poradí, $p < 0,001$). Navyše, 12 týždňov po randomizácii dosiahol väčší podiel pacientov s guselkumabom v porovnaní s pacientmi s ustekinumabom skóre IGA 0/1 a zlepšenie ≥ 2 stupne (31,1 % oproti 14,3 %, v tomto poradí; $p = 0,001$) a odpoveď PASI 90 (48 % oproti 23 %, v tomto poradí, $p < 0,001$). Rozdiely v mierach odpovede medzi pacientmi liečenými guselkumabom a ustekinumabom boli zaznamenané už 4 týždne po randomizácii (11,1 % a 9,0 %, v tomto poradí) a maximum dosiahli 24 týždňov po randomizácii (pozri Obrázok 3). U pacientov, ktorí prešli z ustekinumabu na guselkumab neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Obrázok 3: Percento pacientov, ktorí dosiahli skóre IGA čisté (0) alebo minimálne (1) a zlepšenie IGA minimálne o 2 stupne od 0. do 24. týždňa, podľa návštevy po randomizácii v štúdiu NAVIGATE



ECLIPSE

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní so sekukinumabom sa hodnotili tiež v dvojito zaslepenej štúdií. Pacienti boli randomizovaní na podávanie guselkumabu (n = 534; 100 mg v 0. a 4. týždni a potom každých 8 týždňov) alebo sekukinumabu (n = 514; 300 mg v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni a potom každé 4 týždne). V oboch liečebných skupinách bola posledná dávka podaná v 44. týždni.

Východiskové charakteristiky ochorenia zodpovedali populácii so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou s mediánom BSA 20 %, mediánom PASI skóre 18 a skóre IGA s hodnotou závažné u 24 % pacientov.

Guselkumab preukázal superioritu nad sekukinumabom pri meraní primárneho cieľového ukazovateľa odpoveď PASI 90 v 48. týždni (84,5 % oproti 70,0 %, $p < 0,001$). Porovnávacie miery odpovede PASI sú uvedené v Tabuľke 8.

Tabuľka 8: Miery odpovede PASI v ECLIPSE

	Počet pacientov (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Primárny cieľový ukazovateľ odpoveď PASI 90 v 48. týždni	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Významné sekundárne cieľové ukazovatele odpoveď PASI 75 v oboch 12. aj 48. týždni	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
odpoveď PASI 75 v 12. týždni	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
odpoveď PASI 90 v 12. týždni	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
odpoveď PASI 100 v 48. týždni	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

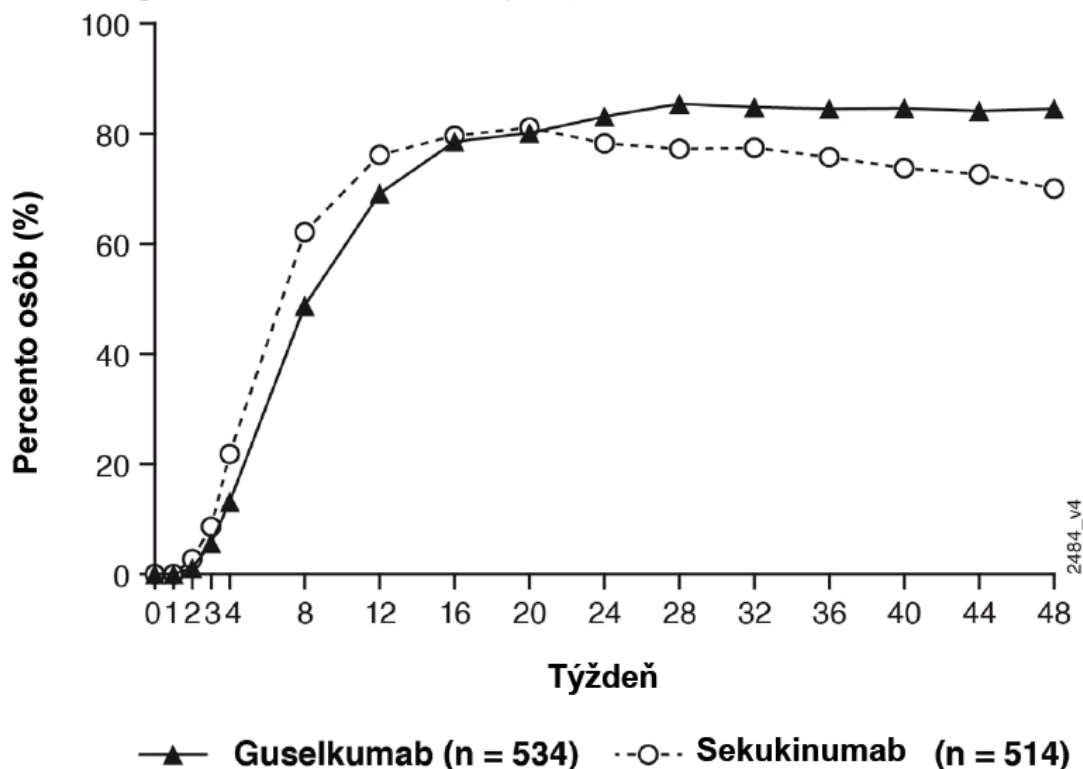
^a $p < 0,001$ pre superioritu

^b $p < 0,001$ pre non-inferioritu, $p = 0,062$ pre superioritu

^c formálne štatistické testovanie sa neuskutočnilo

Miery odpovede PASI 90 do 48. týždňa pre guselkumab a sekukinumab sú uvedené na Obrázku 4.

Obrázok 4: Percento pacientov, ktorí dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (pacienti randomizovaní v 0. týždni) v štúdii ECLIPSE



Pediatrická populácia

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu bola hodnotená v jednej multicentrickej randomizovanej štúdii kontrolovanej placebom a aktívnym biologickým komparátorom (PROTOSTAR) u 120 pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu a u ktorých fototerapia a/alebo lokálne formy liečby neboli dostatočne účinné. Štúdia PROTOSTAR bola realizovaná v dvoch častiach. Prvá časť pozostávala z 16-týždňového randomizovaného obdobia kontrolovaného placebom a aktívnym komparátorom, po ktorom nasledovalo nekontrolované obdobie vysadenia a opätovnej liečby alebo začatia liečby guselkumabom až do 52. týždňa. Druhá časť pozostávala zo skupiny s otvorenou liečbou guselkumabom až do 52. týždňa.

Zaradení pacienti mali skóre IGA ≥ 3 na 5-bodovej stupnici celkovej závažnosti ochorenia, PASI ≥ 12 a postihnutú BSA minimálne $\geq 10\%$ a aspoň jeden z nasledujúcich príznakov: 1) veľmi hrubé lézie, 2) klinicky relevantné postihnutie tváre, genitálií alebo rúk/nôh, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA $> 20\%$ alebo 5) IGA = 4. Pacienti s gutátovou, erytrodermickou alebo pustulóznou psoriázou boli vylúčení.

V 1. časti bolo 92 pacientov vo veku od 6 do 17 rokov randomizovaných tak, aby v 0., 4. a 12. týždni dostávali subkutánnu injekciu buď guselkumabu (n = 41) alebo placeba (n = 25), alebo aktívneho biologického komparátora (n = 26) jedenkrát za týždeň. V 2. časti bolo zaradených ďalších 28 dospievajúcich pacientov vo veku 12 až 17 rokov, ktorí dostávali subkutánnu injekciu guselkumabu v 0., 4. týždni a následne každých 8 týždňov. V skupine s guselkumabom pacienti s telesnou hmotnosťou menej ako 70 kg dostávali 1,3 mg/kg pomocou naplneného pera s obsahom 45 mg/0,45 ml a pacienti s telesnou hmotnosťou 70 kg alebo viac dostávali 100 mg pomocou naplnenej injekčnej striekačky.

Koprimárne cieľové ukazovatele boli podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, a podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre IGA 0 („čisté“) alebo 1 („minimálne“) v 16. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali okrem iného podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, skóre IGA 0 („čisté“) alebo odpoveď PASI 100 v 16. týždni.

Z 92 pacientov v kontrolovanej časti štúdie boli východiskové demografické charakteristiky vo všeobecnosti porovnateľné vo všetkých liečebných skupinách. Celkovo bolo viac ako 55 % mužov, 85 % bolo belochov, priemerná telesná hmotnosť bola približne 57,3 kg a priemerný vek bol 12,9 roka, pričom 33 % pacientov malo menej ako 12 rokov.

Východiskové charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti porovnateľné vo všetkých liečebných skupinách s mediánom východiskovej hodnoty BSA 20 %, mediánom východiskového skóre PASI približne 17 a s východiskovým skóre IGA „závažné“ u 20 % (placebo) a 24 % (guselkumab) pacientov a anamnézou psoriatickej artritídy u 3,3 % pacientov.

Celkové postihnutie kože

Liečba guselkumabom viedla k významným zlepšeniam vo výsledných ukazovateľoch aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 16. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti pre cieľové ukazovatele štúdie sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Súhrn cieľových ukazovateľov v 16. týždni v štúdiu PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Hodnota p
Skóre IGA čisté (0) alebo minimálne (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Skóre IGA čisté (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Odpoveď PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Odpoveď PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Odpoveď PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Zmena oproti východiskovej hodnote CDLQI, LSMean (95 % IS) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = Dermatologický index kvality života u detí

^a LSMean = priemer najmenších štvorcov

Po 16-týždňovom placebom kontrolovanom období v 1. časti štúdie PROTOSTAR bola u pacientov liečených guselkumabom, ktorí dosiahli PASI 90 v 16. týždni, liečba vysadená. Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 12 týždňov po vysadení liečby guselkumabom, pričom medián času do straty odpovede PASI 90 bol približne 24 týždňov. Z pacientov liečených guselkumabom, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 16. týždni, 72,2 % pacientov dostávalo pokračujúcu liečbu guselkumabom ďalších 32 týždňov a dosiahlo odpoveď PASI 75 v 52. týždni a 61,1 % dosiahlo odpoveď PASI 90 v 52. týždni.

U pacientov randomizovaných do skupiny s placebom v 0. týždni, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 16. týždni a prešli na liečbu guselkumabom, dosiahlo v 52. týždni odpoveď PASI 75 95,0 % a odpoveď PASI 90 65,0 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pediatrická populácia

Rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére boli dosiahnuté do 20. týždňa u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou liečených subkutánnou injekciou guselkumabu s použitím 0,45 mg/0,45 ml naplneného injekčného pera alebo 100 mg naplnenej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2) a pohybovali sa v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých.

Odporúčaný dávkovací režim vedie k podobnej predpokladanej expozícii guselkumabu v sére u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou v porovnaní s dospelými v celom rozsahu telesnej hmotnosti.

Dospelá populácia

Absorpcia

Po jednorazovej subkutánnej injekcii 100 mg u zdravých osôb dosiahol guselkumab priemernú ($\pm$ SD) maximálnu sérovú koncentráciu ($C_{\max}$) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ približne 5,5 dňa po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť guselkumabu po jednorazovom podaní 100 mg subkutánnej injekcie sa u zdravých osôb odhadovala na približne 49 %.

U pacientov s ložiskovou psoriázou po subkutánnom podaní 100 mg guselkumabu v 0. a 4. týždni a následne každých 8 týždňov bola rovnovážna koncentrácia guselkumabu v sére dosiahnutá do 20. týždňa. Priemerné ($\pm$ SD) minimálne koncentrácie guselkumabu v sére v rovnovážnom stave v dvoch štúdiách fázy III u pacientov s ložiskovou psoriázou boli $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám sa pohyboval približne v rozsahu 7 až 10 l v rámci všetkých štúdií.

Biotransformácia

Presná dráha, prostredníctvom ktorej sa guselkumab metabolizuje, nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že ako humánna IgG mAb, sa guselkumab rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

V rámci všetkých štúdií sa priemerný systémový klírens (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám pohyboval v rozsahu od 0,288 do 0,479 l/deň. V rámci všetkých štúdií bol priemerný polčas eliminácie ($T_{1/2}$) guselkumabu u zdravých osôb približne 17 dní a približne 15 až 18 dní u pacientov s ložiskovou psoriázou.

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že súbežné používanie NSAID, perorálnych kortikosteroidov a csDMARD, ako je MTX, nemalo vplyv na klírens guselkumabu.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovej subkutánnej injekcii v dávkach od 10 mg do 300 mg zdravým osobám alebo pacientom s ložiskovou psoriázou sa systémová expozícia guselkumabu ($C_{\max}$ a AUC) zvyšovala spôsobom približne úmerným dávke.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia za účelom stanovenia vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku guselkumabu. Predpokladá sa, že renálna eliminácia intaktného guselkumabu, t. j. IgG mAb, bude nízka a menej významná; podobne sa predpokladá, že porucha funkcie pečene neovplyvní klírens guselkumabu, keďže IgG mAb sa eliminujú hlavne prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu. Na základe populačných farmakokinetických analýz u dospelých nemal klírens kreatinínu alebo funkcia pečene významný vplyv na klírens guselkumabu.

Telesná hmotnosť

Klírens a distribučný objem guselkumabu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou a dávky sa upravujú podľa telesnej hmotnosti do 40 kg.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, toxicity na reprodukciu a vývin pred a po narodení neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní makakom dlhochvostým bol guselkumab dobre znášaný pri intravenóznom a subkutánnom podávaní. Subkutánná dávka 50 mg/kg podaná opiciam jedenkrát za týždeň viedla k hodnotám expozície (AUC), ktoré boli najmenej 23-krát vyššie ako maximálne klinické expozície po dávke 200 mg podanej intravenózne. Navyše nebola zaznamenaná žiadna nežiaduca imunotoxicita ani farmakologické vplyvy na kardiovaskulárnu bezpečnosť počas trvania štúdií toxicity po opakovanom podávaní ani vo farmakologickej štúdii zameranej na kardiovaskulárnu bezpečnosť u makakov dlhochvostých.

V histopatologických vyšetreniach zvierat liečených až do 24 týždňov ani po 12-týždňovom období rekonvalescencie, počas ktorého bolo liečivo detegovateľné v sére, neboli pozorované žiadne preneoplastické zmeny.

S guselkumabom sa neuskutočnili štúdie mutagenity alebo karcinogenity.

Guselkumab nebolo možné detegovať v materskom mlieku makakov dlhochvostých, keď sa meranie uskutočnilo na 28. deň po pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Uchovávať naplnené pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,45 ml roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke, ktorá je súčasťou jednorazového naplneného pera s automatickým chráničom ihly a nastaviteľným piestom na voľbu dávky.

Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jedno naplnené pero.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po vybratí naplneného pera z chladničky nechajte naplnené pero v škatuli a nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút pred injekčným podaním Tremfye. Naplneným perom sa nemá triasť.

Odporúča sa pred použitím vizuálne skontrolovať naplnené pero. Roztok má byť číry, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc. Tremfya sa nemá použiť, ak je roztok zakalený alebo má zmenenú farbu alebo obsahuje veľké častice.

Každé balenie obsahuje „Návod na použitie“, ktorý kompletne popisuje prípravu a podanie naplneného pera.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/012 1 naplnené pero

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 lambda (IgG1 λ) monoklonálna protilátka (mAb), ktorá vzniká v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 (E433) v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc, s cieľovým pH 5,8 a približnou osmolaritou 367,5 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza u dospelých

Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy deťom a dospievajúcim vo veku od 6 rokov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída

Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali (pozri časť 5.1).

Ulcerózna kolitída

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď buď na konvenčnú, alebo na biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

Crohnova choroba

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ochorení, na ktoré je indikovaný.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza u dospelých

Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w).

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby.

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov (6 až 17 rokov)

Deti vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou 40 kg alebo viac

Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w).

Deti vo veku od 6 rokov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg

Pre deti s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg je k dispozícii naplnené pero s obsahom 45 mg/0,45 ml. Informácie o dávkovaní a spôsobe podávania, pozri časť 4.2 Súhrnu charakteristických vlastností lieku Tremfya 45 mg/0,45 ml naplnené pero.

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pediatrických pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 24 týždňoch liečby.

Psoriatická artritída

Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zvážiť dávku 100 mg každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1).

V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Ulcerózna kolitída

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.
- alebo
- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pre informácie o dávke 200 mg, pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Crohnova choroba

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.
- alebo
- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pre informácie o dávke 200 mg, pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka má byť podaná čo najskôr. Následne sa má v dávkovaní pokračovať podľa pôvodného časového plánu.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené informácie a o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov veľmi obmedzené informácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Použitie Tremfye sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Všeobecne sa nepredpokladá, že tieto stavy budú mať významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti monoklonálnych protilátok a nepovažuje sa za potrebné upravovať dávkovanie. Ďalšie informácie o eliminácii guselkumabu, pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u pacientov mladších ako 18 rokov s ulceróznou kolitídou, Crohnovou chorobou a psoriatickou artritídou a u pacientov so psoriázou mladších ako 6 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie. Miesta podania injekcie zahŕňajú brucho, stehno a zadnú časť ramena. Tremfya sa nemá podávať do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, tvrdá, hrubá alebo šupinatá. Ak je to možné, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánna injekcia, môžu Tremfyu injekčne podávať dospelí pacienti alebo ošetrovatelia, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacientov naďalej náležite sledovať. Dospelí pacienti alebo ošetrovatelia majú byť poučení, aby podávali celú dávku roztoku podľa „Návodu na použitie“ priloženom v škatuli. Tremfya nie je určená na to, aby si ju podávali pediatrickí pacienti sami.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s klinicky významnou, aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi alebo nie je primerane liečená.

Pacientov liečených guselkumabom treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej chronickej alebo akútnej infekcie. Ak sa u pacienta rozvinie klinicky významná alebo vážna infekcia, alebo neodpovedá na štandardnú liečbu, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a liečba sa má ukončiť, kým nie je infekcia vyliečená.

Vyšetrenie tuberkulózy pred liečbou

Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). U pacientov užívajúcich guselkumab sa majú sledovať prejavy a príznaky aktívnej TB počas liečby a po nej. Antituberkulózná liečba sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby.

Precitlivosť

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Niektoré vážne reakcie z precitlivosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe.

Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom (pozri časť 4.8).

Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečeňových enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.

Imunizácia

Pred začatím liečby sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súbežne podávať živé vakcíny. K dispozícii nie sú žiadne údaje o odpovedi na živé alebo inaktivované vakcíny.

Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Predpisujúci lekári sa majú oboznámiť so Súhrnom charakteristických vlastností daných vakcín kvôli podrobnejším informáciám a pokynom o súbežnom podávaní imunosupresív po očkovaní.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 (E433) v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie so substrátmi CYP450

V štúdií fázy I u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou neboli zmeny systémovej expozície (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarínu, omeprazolu, dextrometorfanu a kofeínu po jednorazovej dávke guselkumabu klinicky významné, čo naznačuje, že interakcie medzi guselkumabom a substrátmi rôznych enzýmov CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) sú nepravdepodobné. Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450.

Súbežná imunosupresívna liečba alebo fototerapia

Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívami vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili. V štúdiách so psoriatickou artritídou nemalo súbežné užívanie MTX zjavný vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

V štúdiách s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nemalo súbežné užívanie imunomodulátorov (napr. azatioprínu [AZA], 6-merkaptopurínu [6-MP]) alebo kortikosteroidov zjavný vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe.

Gravidita

Údaje o použití guselkumabu u gravidných žien sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa guselkumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke

koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. Ďalšie informácie o vylučovaní guselkumabu do mlieka zvierat (makak dlhochvostý), pozri časť 5.3.

Fertilita

Vplyv guselkumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest (približne 8 % pacientov v štúdiách s ulceróznou kolitídou, 11 % pacientov v štúdiách s Crohnovou chorobou a 15 % pacientov v klinických štúdiách so psoriázou a psoriatickou artritídou).

Celkový bezpečnostný profil u pacientov liečených Tremfyou je u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na liečbu psoriázy, psoriatickej artritídy, ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, ako aj nežiaducich reakcií z postmarketingových sledovaní. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest
	Menej časté	Infekcie herpes simplex
	Menej časté	Mykotické infekcie
	Menej časté	Gastroenteritída
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť
	Zriedkavé	Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Znížený počet neutrofilov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené hladiny transamináz

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou boli počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálne výsledky pečeňových testov, hypertransaminazémiu) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (8,6 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q4w a 8,3 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %). Počas 1 roka boli nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (ako sú uvedené vyššie) hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w.

Na základe laboratórnych hodnotení bola väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) ≤ 3 -násobok hornej hranice normálu (HHN). Zvýšenie hladín transamináz od > 3 do ≤ 5 -násobku HHN a > 5 -násobok HHN sa vyskytovalo s nízkou frekvenciou a bolo častejšie v skupine s guselkumabom q4w ako v skupine s guselkumabom q8w (Tabuľka 2). Podobné rozloženie frekvencie podľa závažnosti a podľa liečebnej skupiny bolo pozorované do konca 2-ročnej klinickej štúdie fázy III so psoriatickou artritídou.

Tabuľka 2: Frekvencia pacientov so zvýšením hladín transamináz od začiatku liečby v dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou

	Do týždňa 24 ^a			Do 1 roka ^b	
	Placebo n = 370 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c
ALT					
> 1 až ≤ 3 x HHN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x HHN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 až ≤ 3 x HHN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x HHN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebom kontrolované obdobie.

^b pacienti, ktorí boli na začiatku randomizovaní na placebo a prešli na guselkumab, nie sú zahrnutí.

^c počet pacientov s aspoň jedným hodnotením špecifického laboratórneho testu od začiatku štúdie v rámci časového obdobia.

V klinických štúdiách so psoriázou bola počas jedného roka frekvencia zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) pre dávku guselkumabu q8w podobná frekvencii pozorovanej pre dávku guselkumabu q4w v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou. Počas 5 rokov sa incidencia zvýšených hladín transamináz pri liečbe guselkumabom z roka na rok nezvyšovala. Väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz bola ≤ 3 x HHN.

Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas indukčného obdobia kontrolovaného placebom (0. – 12. týždeň) nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz a zvýšené výsledky pečeňových testov) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (1,7 % pacientov) ako v skupine s placebom (0,6 % pacientov). V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to

zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečŕnových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálnu funkciu pečene a zvýšené výsledky pečŕnových testov) u 3,4 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 4,1 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 2,4 % v skupine s placebom.

Na základe laboratórnych hodnotení v zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou bola frekvencia zvýšenej hladiny ALT alebo AST nižšia ako frekvencia pozorovaná v klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou sa v priebehu obdobia kontrolovaného placebom (12. týždeň) u pacientov liečených guselkumabom zaznamenali zvýšené hladiny ALT (< 1 % pacientov) a AST (< 1 % pacientov) $\geq 3 \times \text{HHN}$. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené zvýšené hladiny ALT a/alebo AST $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 2,7 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 2,6 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 1,9 % v skupine s placebom. Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a nevedlo k ukončeniu liečby.

Znížený počet neutrofilov

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bola počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená častejšie v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka bola nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom. Vo väčšine prípadov bol pokles počtu neutrofilov v krvi mierny, prechodný, nebol spojený s infekciou a nevedol k ukončeniu liečby.

Gastroenteritída

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou sa počas placebom kontrolovaného obdobia častejšie vyskytla gastroenteritída v skupine liečenej guselkumabom (1,1 %) ako v skupine s placebom (0,7 %). Do 264. týždňa hlásilo gastroenteritídu 5,8 % pacientov liečených guselkumabom. Nežiaduca reakcia gastroenteritída nebola vážna a do 264. týždňa nevedla k ukončeniu liečby guselkumabom. Výskyt gastroenteritídy pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom bol podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou súviselo s reakciami v mieste podania injekcie do 48. týždňa 0,7 % injekcií guselkumabu a 0,3 % injekcií s placebom. Do 264. týždňa súviselo s reakciami v mieste podania injekcie 0,4 % injekcií guselkumabu. Reakcie v mieste podania injekcie boli všeobecne miernej alebo strednej závažnosti; žiadna nebola vážna a jedna viedla k ukončeniu liečby guselkumabom.

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bol až do 24. týždňa počet pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie, nízky a mierne vyšší v skupinách s guselkumabom ako v skupine s placebom; 5 (1,3 %) pacientov v skupine s guselkumabom q8w, 4 (1,1 %) pacienti v skupine s guselkumabom q4w a 1 (0,3 %) pacient v skupine s placebom. Jeden pacient prerušil liečbu guselkumabom z dôvodu reakcie v mieste podania injekcie počas placebom kontrolovanej fázy klinických štúdií so psoriatickou artritídou. Počas 1 roka bol podiel pacientov hlásiacich 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie 1,6 % v skupine s guselkumabom q8w a 2,4 % v skupine q4w. Celkovo bol výskyt infekcií súvisiacich s reakciami v mieste podania injekcie pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

V klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy do 44. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania guselkumabu, 7,9 % (2,5 % injekcií) v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w (guselkumab 200 mg sa v klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy podával ako dve 100 mg injekcie) a žiadne reakcie v mieste podania v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna a žiadne neboli závažné.

V klinických štúdiách fázy II a III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 4,1 % (0,8 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Celkovo boli reakcie v mieste podania injekcie mierne; žiadne neboli závažné.

V klinickej štúdii fázy III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 7 % (1,3 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala 400 mg subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala 400 mg guselkumabu subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna; žiadne neboli závažné.

Imunogenicita

Imunogenicita guselkumabu bola hodnotená pomocou citlivej a samotné liečivo tolerujúcej imunologickej skúšky.

V zlúčených analýzach štúdií fázy II a fázy III u pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou sa za 52 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli u 5 % (n = 145) pacientov liečených guselkumabom. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 8 % (n = 12) protilátky, ktoré boli zaradené ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,4 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V zlúčených analýzach fázy III u pacientov so psoriázou sa za 264 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli približne u 15 % pacientov liečených guselkumabom. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 5 % protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,76 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu sa nespájali s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania injekcie.

V pediatickej štúdii fázy III sa u 18 % (n = 21) pediatických pacientov s psoriázou liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu až do 44. týždňa. Zo všetkých pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, žiadny nemal protilátky, ktoré by boli klasifikované ako neutralizujúce. Protilátky proti guselkumabu neboli spojené so zmenami farmakokinetiky, klinickej účinnosti alebo vznikom reakcií v mieste podania. Počet pacientov, ktorí boli pozitívni na protilátky proti guselkumabu, je však príliš malý na to, aby bolo možné vyvodiť definitívne závery o vplyve na účinnosť a bezpečnosť guselkumabu.

V súhrnných analýzach fázy II a fázy III u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa približne u 12 % (n = 58) pacientov liečených guselkumabom do 56 týždňov vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 16 % (n = 9) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 2 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 24. týždňa u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení subkutánnou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

V zlúčených analýzach fázy II a fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou nasledovanou subkutánnym režimom udržiavacej dávky, sa približne u 5 % (n = 30) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 7 % (n = 2) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 0,3 % pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení subkutánnym indukčným a následne subkutánnym udržiavacím dávkovacím režimom, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z týchto pacientov malo 13 %

(n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

Pediatrická populácia

Ložisková psoriáza

Bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v štúdií fázy III kontrolovanej placebom a aktívnou látkou u pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou. Táto klinická štúdia hodnotila bezpečnosť počas 52 týždňov u 120 pacientov vo veku od 6 do 17 rokov. Bezpečnostný profil subkutánnej injekcie guselkumabu s použitím 45 mg/0,45 ml naplneného pera alebo 100 mg naplnenej injekčnej striekačky u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov bol konzistentný s bezpečnostným profilom uvádzaným v štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu sa pri návšteve, na ktorej bola podaná jednorazová dávka, podávali intravenózne dávky guselkumabu do 1 200 mg, ako aj subkutánne dávky do 400 mg. V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa uňho neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC16.

Mechanizmus účinku

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecifickosťou a afinitou cez väzobné miesto pre antigén. IL-23 je cytokín, ktorý sa podieľa na zápalovej a imunitnej odpovedi. Tým, že guselkumab blokuje IL-23 a bráni mu vo väzbe na jeho receptor, inhibuje bunkovú signalizáciu závislú od IL-23 a uvoľňovanie prozápalových cytokínov.

Hladiny IL-23 sú v koži pacientov s ložiskovou psoriázou zvýšené. U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou sú hladiny IL-23 v tkanive hrubého čreva zvýšené. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím narúša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze, psoriatickej artritíde, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23.

Ukázalo sa, že myeloidné bunky exprimujúce Fc-gama receptor 1 (CD64) sú dominantným zdrojom IL-23 v zapálenom tkanive pri psoriáze, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe. Guselkumab preukázal *in vitro* blokovanie IL-23 a väzbu na CD64. Tieto výsledky naznačujú, že guselkumab je schopný neutralizovať IL-23 v bunkovom zdroji zápalu.

Farmakodynamické účinky

V štúdií fázy I viedla liečba guselkumabom k zníženej expresii génov cesty IL-23/Th17 a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií kožných lézií pacientov s ložiskovou psoriázou v 12. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. V rovnakej štúdií fázy I viedla v 12. týždni liečba guselkumabom k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy, vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek. Navyše boli v štúdiách fázy II a III s ložiskovou psoriázou pozorované znížené hladiny IL-17A, IL-17F a IL-22 v sére pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Tieto výsledky sú v súlade s klinickým prínosom pozorovaným pri liečbe ložiskovej psoriázy guselkumabom.

U pacientov so psoriatickou artritídou v štúdiách fázy III boli na začiatku liečby zvýšené hladiny proteínov akútnej fázy v sére vrátane C-reaktívneho proteínu, sérového amyloidu A a IL-6 a efektorových cytokínov lymfocytov Th17 IL-17A, IL-17F a IL-22. Guselkumab znížil hladiny týchto proteínov do 4 týždňov od začiatku liečby. Guselkumab ďalej znížil hladiny týchto proteínov do 24. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou a tiež s placebom.

U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou viedla liečba guselkumabom k poklesu zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu do 12. týždňa indukčnej liečby, ktorý sa udržal počas jedného roka udržiavacej liečby. Hladiny sérových proteínov IL-17A, IL-22 a IFN γ sa znížili už v 4. týždni a ďalej klesali až do 12. týždňa indukčnej liečby. Guselkumab znížil aj hladiny RNA IL-17A, IL-22 a IFN γ z biopsie sliznice hrubého čreva v 12. týždni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ložisková psoriáza u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu.

VOYAGE 1 a VOYAGE 2

Dve štúdie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2) hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom u 1 829 dospelých pacientov. Pacienti randomizovaní na guselkumab (n=825) dostali 100 mg v 0. a 4. týždni, a potom každých 8 týždňov až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 20. týždňa (VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní na adalimumab (n=582) dostali 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 1. týždni, po čom nasledovalo 40 mg každý druhý týždeň až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 23. týždňa (VOYAGE 2). V oboch štúdiách, pacienti randomizovaní na placebo (n=422) dostali guselkumab 100 mg v 16. a 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. V otvorenej štúdií VOYAGE 1 začali všetci pacienti vrátane pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni dostávať v 52. týždni guselkumab každých 8 týždňov (q8w). V štúdií VOYAGE 2 pacienti randomizovaní na guselkumab v 0. týždni, ktorí boli v 28. týždni respondérmi podľa Psoriasis Area and Severity Index (PASI) s hodnotou 90, boli randomizovaní buď na pokračovanie v liečbe guselkumabom každých 8 týždňov (udržiavacia liečba) alebo dostali placebo (ukončenie liečby). Pacienti, ktorí ukončili liečbu, začali znovu používať guselkumab (s dávkou v čase opätovného začiatku liečby, o 4 týždne neskôr a potom každých 8 týždňov), keď zaznamenali aspoň 50 % stratu zlepšenia PASI, ktoré dosiahli v 28. týždni. Pacienti randomizovaní na adalimumab v 0. týždni, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90, dostali guselkumab v 28., 32. týždni a potom každých 8 týždňov. V štúdií VOYAGE 2 začali všetci pacienti dostávať v 76. týždni odslepený guselkumab každých 8 týždňov.

Východiskové charakteristiky ochorenia boli zhodné v skúšaných populáciách vo VOYAGE 1 a 2 s mediánom povrchu tela (BSA) 22 % a 24 %, mediánom východiskového PASI skóre 19 v oboch štúdiách, mediánom východiskového skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) 14 a 14,5, východiskovým skóre celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (*investigator global assessment*, IGA) s hodnotou závažné u 25 % a 23 % pacientov a anamnézou psoriatickej artritídy u 19 % a 18 % pacientov, v tomto poradí.

Spomedzi všetkých pacientov zaradených do VOYAGE 1 a 2, 32 % a 29 % nebolo doposiaľ liečených ani konvenčnou systémovou, ani biologickou liečbou, 54 % a 57 % bolo predtým liečených fototerapiou a 62 % a 64 % bolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou, v tomto poradí. V oboch štúdiách bolo 21 % predtým liečených biologickou liečbou, vrátane 11 %, ktorí dostali najmenej jednu látku proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF α), a približne 10 %, ktorí dostali látku proti IL-12/IL-23.

Účinnosť guselkumabu bola hodnotená s ohľadom na celkové postihnutie kože, lokalitu ochorenia (koža na temene, ruky a nohy a nechty), kvalitu života a výsledky hlásené pacientom. Koprímárne cieľové ukazovatele vo VOYAGE 1 a 2 boli podiel pacientov, ktorí v 16. týždni v porovnaní s placebom dosiahli skóre IGA čisté alebo minimálne (IGA 0/1) a odpoveď PASI 90 (pozri Tabuľku 3).

Celkové postihnutie kože

Liečba guselkumabom viedla k významným zlepšeniam v meradlách aktivity ochorenia v porovnaní s placebom a adalimumabom v 16. týždni a v porovnaní s adalimumabom v 24. a 48. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti pre primárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele sú uvedené nižšie v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Súhrn klinických odpovedí vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

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

^b p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

^c p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na koprímárne cieľové ukazovatele.

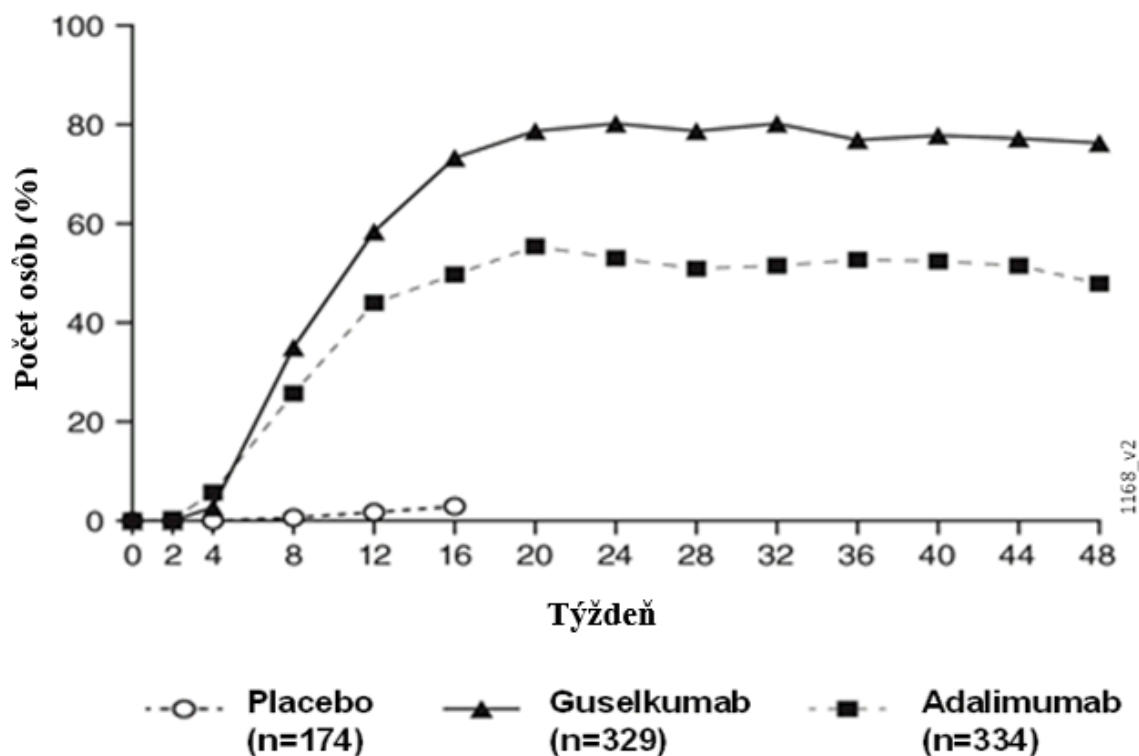
^d porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu.

Odpoveď v čase

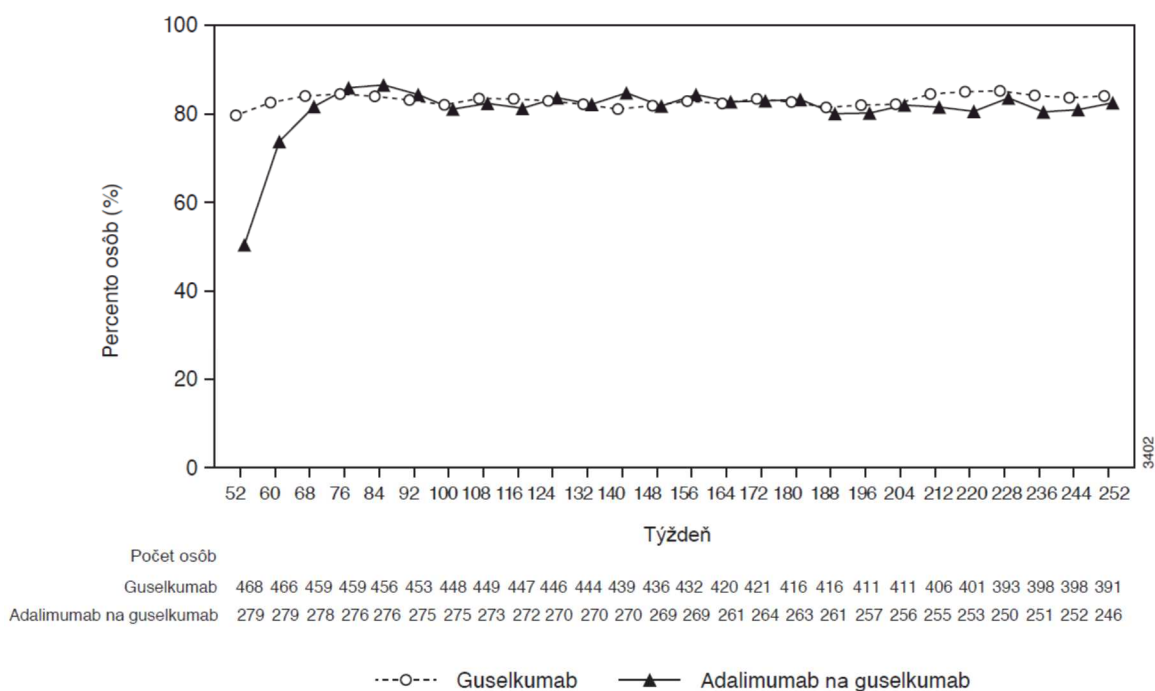
Guselkumab preukázal rýchly nástup účinnosti s významne vyšším percentom zlepšenia PASI v porovnaní s placebom už v 2. týždni (p < 0,001). Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, bolo od 8. týždňa numericky vyššie pri guselkumabe ako pri adalimumabe, rozdiel dosiahol maximum okolo 20. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a udržal sa do 48. týždňa (VOYAGE 1) (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Percento pacientov, ktorí dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (pacienti randomizovaní v 0. týždni) vo VOYAGE 1



V štúdiu VOYAGE 1 bola u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, miera odpovede PASI 90 udržiavaná od 52. týždňa do 252. týždňa. U pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni, ktorí boli prevedení na guselkumab v 52. týždni, sa miera odpovede PASI 90 zvýšila od 52. do 76. týždňa a potom bola udržiavaná do 252. týždňa (pozri Obrázok 2).

Obrázok 2: Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90 podľa návštev v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1



Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, umiestnenie ložísk, závažnosť východiskového PASI, súbežnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Guselkumab bol účinný u pacientov, ktorí neboli predtým liečení konvenčnou systémovou liečbou, biologickou liečbou a u pacientov, ktorí boli liečení biologickou liečbou.

Vo VOYAGE 2, 88,6 % pacientov, ktorí dostali udržiavaciu liečbu guselkumabom, boli v 48. týždni respondérmi PASI 90 v porovnaní s 36,8 % pacientov, u ktorých bola liečba ukončená v 28. týždni ($p < 0,001$). Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 4 týždne po ukončení liečby guselkumabom s mediánom doby do straty odpovede PASI 90 približne 15 týždňov. Spomedzi pacientov, ktorí ukončili liečbu a následne znovu začali liečbu guselkumabom, 80 % znovu získalo odpoveď PASI 90, keď boli hodnotení 20 týždňov po začiatku opätovnej liečby.

Vo VOYAGE 2, spomedzi 112 pacientov randomizovaných na adalimumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 66 % dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20 týždňoch a 76 % po 44 týždňoch liečby guselkumabom. Navyše spomedzi 95 pacientov randomizovaných na guselkumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 36 % dosiahlo odpoveď PASI 90 pri ďalších 20 týždňoch a 41 % pri ďalších 44 týždňoch kontinuálnej liečby guselkumabom. U pacientov, ktorí prešli z adalimumabu na guselkumab, neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Lokalita ochorenia

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni pozorované významné zlepšenia psoriázy na koži na temene, rukách a nohách a na nechtoch (merané pomocou Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], v tomto poradí u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo ($p < 0,001$, Tabuľka 4). Guselkumab preukázal superioritu v porovnaní s adalimumabom pri psoriáze na temene a na rukách a nohách v 24. týždni (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždni (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, okrem psoriázy na rukách a nohách v 24. týždni [VOYAGE 2] a 48. týždni [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabuľka 4: Súhrn odpovedí lokality ochorenia vo VOYAGE 1 a 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 (%)						
16. týždeň	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
16. týždeň	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
16. týždeň	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
Percento zlepšenia, priemer (SD)						
16. týždeň	-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 Zahŕňa len pacientov s východiskovými skóre ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 alebo východiskovým skóre NAPSI > 0 .

^b Zahŕňa len pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie oproti východiskovej hodnote ≥ 2 stupne ss-IGA a/alebo hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavný sekundárny cieľový ukazovateľ.

^d porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba.

Kvalita života súvisiaca so zdravím/Výsledky hlásené pacientom

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo pozorované významne väčšie zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím merané pomocou Dermatology Life Quality Index (DLQI) a zlepšenia pacientom hlásených príznakov psoriázy (svrbenie, bolesť, pálenie, pichanie a napnutie kože) a prejavov psoriázy (suchá, popraskaná, šupinatá, opadávajúca alebo olupujúca sa, sčervenaná a krvácajúca koža) meraných pomocou Psoriasis

Symptoms and Signs Diary (PSSD) (Tabuľka 5). Prejavy zlepšenia výsledkov hlásených pacientom sa udržali do 24. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždňa (VOYAGE 1). V štúdiu VOYAGE 1 sa u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, tieto zlepšenia udržali v otvorenej fáze do 252. týždňa (Tabuľka 6).

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v 16. týždni vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pacienti s východiskovým skóre	170	322	328	248	495	247
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemer (štandardná odchýlka)						
16. týždeň	-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 skóre príznakov , pacienti s východiskovým skóre > 0	129	248	273	198	410	200
Skóre príznakov = 0, n (%)						
16. týždeň	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD skóre prejavov , pacienti s východiskovým skóre > 0	129	248	274	198	411	201
Skóre prejavov = 0, n (%)						
16. týždeň	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placeba.

^b porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^c p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

Tabuľka 6: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab - guselkumab		
	76. týždeň	156. týždeň	252. týždeň	76. týždeň	156. týždeň	252. týždeň
DLQI skóre > 1 v úvode, n	445	420	374	264	255	235
Pacienti s DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD skóre príznakov , pacienti s východiskovým skóre > 0	347	327	297	227	218	200
Skóre príznakov = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD skóre prejavov , pacienti s východiskovým skóre > 0	347	327	297	228	219	201
Skóre prejavov = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

Vo VOYAGE 2 zaznamenali v 16. týždni pacienti liečení guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo významne väčšie zlepšenie oproti východiskovému stavu kvality života súvisiacej so zdravím, úzkosti a depresie a meradiel pracovného obmedzenia, meraných pomocou 36-bodového zdravotného dotazníka (SF-36, z angl. Short Form), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ), v tomto poradí. U pacientov

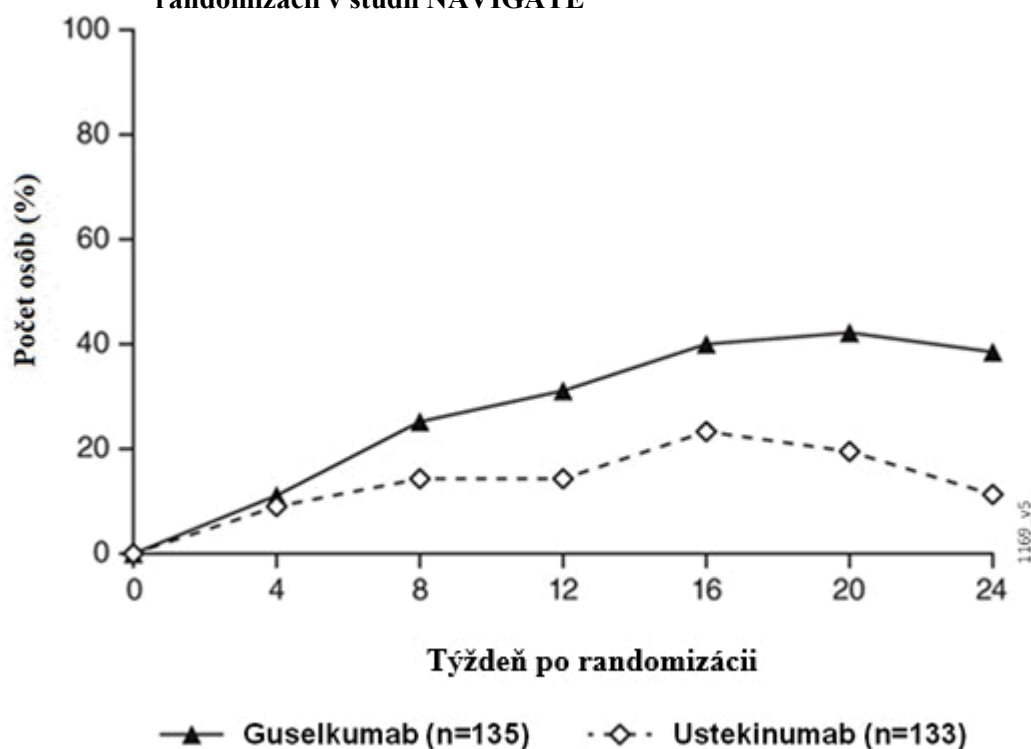
randomizovaných na udržiavaciu liečbu v 28. týždni sa zlepšenia SF-36, HADS a WLQ udržali do 48. týždňa a v otvorenej fáze do 252. týždňa.

NAVIGATE

Štúdia NAVIGATE hodnotila účinnosť guselkumabu u pacientov, ktorí v 16. týždni neodpovedali dostatočne (t. j. pacienti, ktorí nedosiahli odpoveď „čistú“ alebo „minimálnu“ definovanú ako IGA ≥ 2) na ustekinumab. Všetci pacienti (N = 871) dostali v 0. a 4. týždni v otvorenej fáze ustekinumab (45 mg $\leq$ 100 kg a 90 mg $>$ 100 kg). V 16. týždni boli 268 pacienti so skóre IGA ≥ 2 randomizovaní buď na pokračovanie liečby ustekinumabom (N = 133) každých 12 týždňov alebo na začatie liečby guselkumabom (N = 135) v 16., 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. Východiskové charakteristiky boli u randomizovaných pacientov podobné ako charakteristiky pozorované vo VOYAGE 1 a 2.

Po randomizácii bol primárnym cieľovým ukazovateľom počet návštev po randomizácii medzi 12. a 24. týždňom, pri ktorých pacienti dosiahli skóre IGA 0/1 a zaznamenali zlepšenie ≥ 2 stupne. Pacienti boli vyšetřovaní v štvortýždňových intervaloch, celkovo pri štyroch návštevách. Spomedzi pacientov, ktorí neodpovedali dostatočne na ustekinumab v čase randomizácie, bolo významne väčšie zlepšenie účinnosti pozorované u pacientov, ktorí prešli na liečbu guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí boli naďalej liečení ustekinumabom. V období medzi 12. a 24. týždňom po randomizácii dosiahli pacienti s guselkumabom skóre IGA 0/1 so zlepšením ≥ 2 stupne dvakrát častejšie ako pacienti s ustekinumabom (priemer 1,5 oproti 0,7 návštevy, v tomto poradí, $p < 0,001$). Navyše, 12 týždňov po randomizácii dosiahol väčší podiel pacientov s guselkumabom v porovnaní s pacientmi s ustekinumabom skóre IGA 0/1 a zlepšenie ≥ 2 stupne (31,1 % oproti 14,3 %, v tomto poradí; $p = 0,001$) a odpoveď PASI 90 (48 % oproti 23 %, v tomto poradí, $p < 0,001$). Rozdiely v mierach odpovede medzi pacientmi liečenými guselkumabom a ustekinumabom boli zaznamenané už 4 týždne po randomizácii (11,1 % a 9,0 %, v tomto poradí) a maximum dosiahli 24 týždňov po randomizácii (pozri Obrázok 3). U pacientov, ktorí prešli z ustekinumabu na guselkumab neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Obrázok 3: Percento pacientov, ktorí dosiahli skóre IGA čisté (0) alebo minimálne (1) a zlepšenie IGA minimálne o 2 stupne od 0. do 24. týždňa, podľa návštevy po randomizácii v štúdii NAVIGATE



ECLIPSE

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní so sekukinumabom sa hodnotili tiež v dvojito zaslepenej štúdii. Pacienti boli randomizovaní na podávanie guselkumabu (n = 534; 100 mg v 0.

a 4. týždni a potom každých 8 týždňov) alebo sekukinumabu (n = 514; 300 mg v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni a potom každé 4 týždne). V oboch liečebných skupinách bola posledná dávka podaná v 44. týždni.

Východiskové charakteristiky ochorenia zodpovedali populácii so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou s mediánom BSA 20 %, mediánom PASI skóre 18 a skóre IGA s hodnotou závažné u 24 % pacientov.

Guselkumab preukázal superioritu nad sekukinumabom pri meraní primárneho cieľového ukazovateľa odpoveď PASI 90 v 48. týždni (84,5 % oproti 70,0 %, $p < 0,001$). Porovnávacie miery odpovede PASI sú uvedené v Tabuľke 7.

Tabuľka 7: Miery odpovede PASI v ECLIPSE

	Počet pacientov (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Primárny cieľový ukazovateľ odpoveď PASI 90 v 48. týždni	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Významné sekundárne cieľové ukazovatele odpoveď PASI 75 v oboch 12. aj 48. týždni	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
odpoveď PASI 75 v 12. týždni	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
odpoveď PASI 90 v 12. týždni	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
odpoveď PASI 100 v 48. týždni	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

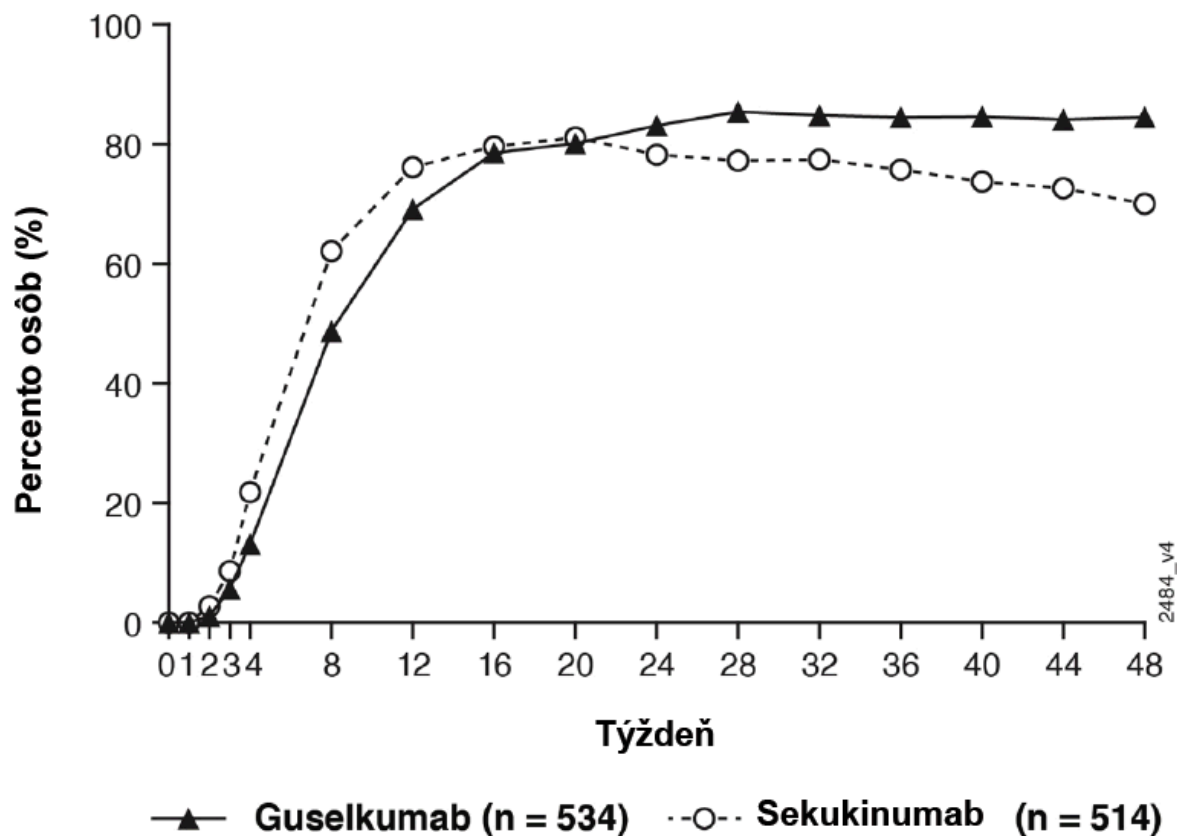
^a $p < 0,001$ pre superioritu

^b $p < 0,001$ pre non-inferioritu, $p = 0,062$ pre superioritu

^c formálne štatistické testovanie sa neuskutočnilo

Miery odpovede PASI 90 do 48. týždňa pre guselkumab a sekukinumab sú uvedené na Obrázku 4.

Obrázok 4: Percento pacientov, ktorí dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (pacienti randomizovaní v 0. týždni) v ECLIPSE



Psoriatická artritída (PsA)

Preukázalo sa, že guselkumab zlepšuje prejavy a príznaky, fyzickú funkciu a kvalitu života súvisiacu so zdravím a znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u dospelých pacientov s aktívnou PsA.

DISCOVER 1 a DISCOVER 2

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy III (DISCOVER 1 a DISCOVER 2) hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom u dospelých pacientov s aktívnou PsA (≥ 3 opuchnuté a ≥ 3 bolestivé kĺby a hladina C-reaktívneho proteínu (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl v štúdiu DISCOVER 1 a ≥ 5 opuchnutých a ≥ 5 bolestivých kĺbov a hladina CRP $\geq 0,6$ mg/dl v štúdiu DISCOVER 2) napriek liečbe konvenčnými syntetickými (cs)DMARD, apremilastom alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID). Pacienti v týchto štúdiách mali diagnózu PsA založenú na Klasifikačných kritériách pre psoriatickú artritídu [Classification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR]) s mediánom trvania 4 roky. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s rôznymi podtypmi PsA vrátane polyartikulárnej artritídy bez reumatoidných uzlíkov (40 %), spondylitídy s periférnou artritídou (30 %), asymetrickej periférnej artritídy (23 %), distálneho interfalangeálneho postihnutia (7 %) a arthritis mutilans (1 %). Viac ako 65 % pacientov malo na začiatku štúdie entezitídu, viac ako 42 % malo daktylitídu a viac ako 75 % malo psoriatické postihnutie kože ≥ 3 % BSA. Štúdie DISCOVER 1 a DISCOVER 2 hodnotili 381, respektíve 739 pacientov, ktorí dostávali liečbu guselkumabom 100 mg v 0. a 4. týždni, po ktorej nasledovalo podávanie guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov (q8w) alebo q4w alebo placebo. V 24. týždni pacienti s placebom v oboch štúdiách prešli na guselkumab 100 mg q4w. Približne 58 % pacientov v oboch štúdiách pokračovalo v stabilných dávkach MTX (≤ 25 mg/týždeň).

V oboch štúdiách viac ako 90 % pacientov dostávalo v minulosti csDMARD. V štúdiu DISCOVER 1 dostávalo 31 % pacientov v minulosti anti-TNF α liečbu. V štúdiu DISCOVER 2 boli všetci pacienti bez predchádzajúcej biologickej liečby.

Prejavy a príznaky

Liečba guselkumabom viedla v 24. týždni k významnému zlepšeniu hodnôt aktivity ochorenia v porovnaní s placebom. Primárnym cieľovým ukazovateľom v obidvoch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli odpoveď podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR) 20. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Klinická odpoveď v štúdiách DISCOVER 1 a DISCOVER 2

	Placebo (n = 126)	DISCOVER 1		Placebo (n = 246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg q8w (n = 127)	guselkumab 100 mg q4w (n = 128)		guselkumab 100 mg q8w (n = 248)	guselkumab 100 mg q4w (n = 245)
Odpoveď ACR 20						
16. týždeň	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
24. týždeň	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odpoveď ACR 50						
16. týždeň	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
24. týždeň	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c

Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odpoveď ACR 70						
24. týždeň	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Zmena LSMeanⁱ DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote						
24. týždeň ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimálna aktivita ochorenia						
24. týždeň	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
Odpoveď IGA^h						
24. týždeň	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odpoveď PASI 90						
16. týždeň	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
24. týždeň	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	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 (primárny cieľový ukazovateľ)

^b p < 0,001 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^c p = 0,006 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^d štatisticky nevýznamné p = 0,086 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^e Nominálna hodnota p < 0,001

^f Nominálna hodnota p = 0,012

^g formálne netestované v hierarchickom postupe testovania, nominálna hodnota p < 0,001 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^h definovaná ako odpoveď IGA 0 (čisté) alebo 1 (minimálne) a zníženie ≥ 2 stupne oproti východiskovej hodnote v skóre psoriázy IGA

ⁱ Zmena LSMean = zmena priemeru najmenších štvorcov

Klinická odpoveď sa v štúdiách DISCOVER 1 a DISCOVER 2 udržala až do 52. týždňa podľa hodnotenia na základe miery odpovede ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), minimálnej aktivity ochorenia, IGA a PASI 90 (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Klinická odpoveď v štúdiách DISCOVER 1 a DISCOVER 2 v 52. týždni^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% odpovede	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %

ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% odpovede	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% odpovede	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Zmena DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote				
N ^c	112	123	234	227
Priemer (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Minimálna aktivita ochorenia				
N ^b	112	124	234	228
% odpovede	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 vo východiskovom stave				
Odpoveď IGA				
N ^b	75	88	170	173
% odpovede	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% odpovede	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Po 24. týždni nebola skupina s placebom.

^b Hodnotiteľní pacienti so zistenou odpoveďou.

^c U pacientov sa pozorovala zmena oproti východiskovému stavu.

Klinická odpoveď sa v štúdi DISCOVER 2 udržala až do 100. týždňa podľa hodnotenia na základe miery odpovede ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), minimálnej aktivity ochorenia, IGA a PASI 90 (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Klinická odpoveď v štúdi DISCOVER 2 v 100. týždni^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% odpovede	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% odpovede	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% odpovede	39,3 %	38,6 %
Zmena DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote		
N ^c	223	219
Priemer (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% odpovede	44,6 %	42,7 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 vo východiskovom stave		
Odpoveď IGA		
N ^b	165	170
% odpovede	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
% odpovede	75,0 %	80,0 %

^a Žiadna skupina s placebom po 24. týždni.

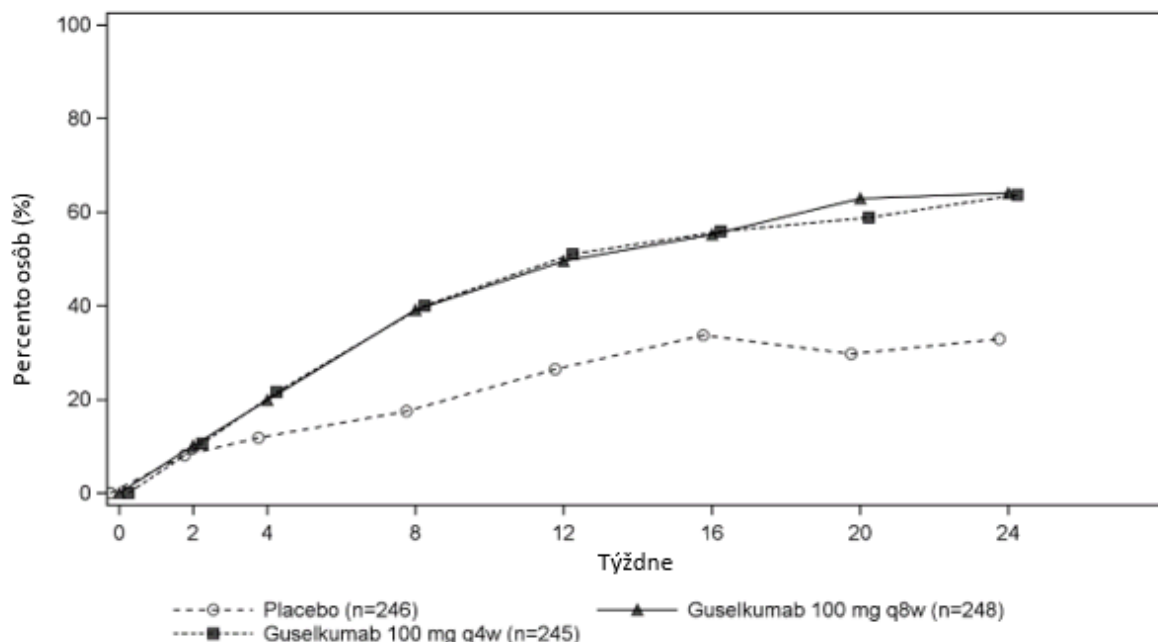
^b Hodnotiteľní pacienti so zistenou odpoveďou.

^c U pacientov sa pozorovala zmena oproti východiskovému stavu.

Odpoveď v priebehu času

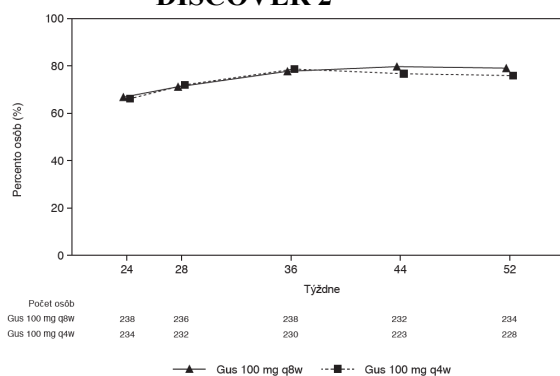
V štúdií DISCOVER 2 sa pozorovala vyššia odpoveď ACR 20 v oboch skupinách s guselkumabom v porovnaní s placebo už v 4. týždni a rozdiel v liečbe sa v priebehu času ďalej zvyšoval až do 24. týždňa (obrázok 5).

Obrázok 5: Odpoveď ACR 20 pri návštevách do 24. týždňa v štúdií DISCOVER 2

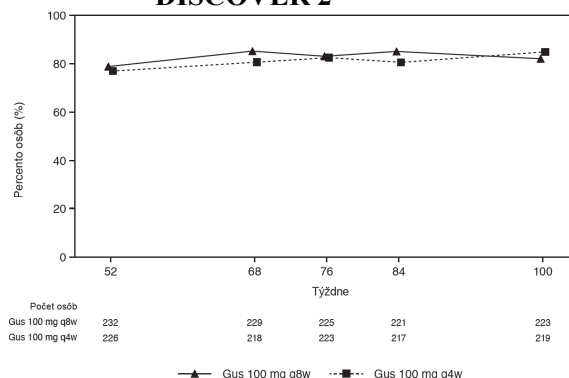


V štúdií DISCOVER 2 sa u pacientov, ktorí dostávali nepretržitú liečbu guselkumabom v 24. týždni, odpoveď ACR 20 udržala od 24. do 52. týždňa (pozri obrázok 6). U pacientov, ktorí dostávali nepretržitú liečbu guselkumabom v 52. týždni, sa odpoveď ACR 20 udržala od 52. do 100. týždňa (pozri obrázok 7).

Obrázok 6: Odpoveď ACR 20 pri návštevách od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 2



Obrázok 7: Odpoveď ACR 20 pri návštevách od 52. do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2



Odpovede pozorované v skupinách s guselkumabom boli podobné bez ohľadu na súbežné použitie csDMARD vrátane MTX (DISCOVER 1 a 2). Okrem toho vyšetrenie veku, pohlavia, rasy, telesnej hmotnosti a predchádzajúceho používania csDMARD (DISCOVER 1 a 2) a predchádzajúceho používania anti-TNF α (DISCOVER 1) neidentifikovalo rozdiely v odpovedi na guselkumab medzi týmito podskupinami.

V štúdiách DISCOVER 1 a 2 sa preukázali zlepšenia vo všetkých zložkách skóre ACR vrátane hodnotenia bolesti pacientom. V 24. týždni bol v oboch štúdiách podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď podľa modifikovaných kritérií odpovede na liečbu PsA (PsARC), väčší v skupinách

s guselkumabom v porovnaní s placebom. Odpovede PsARC sa udržali od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

Na základe zlúčených údajov zo štúdií DISCOVER 1 a 2 bola hodnotená daktylitída a entezipída. V 24. týždni bol u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby daktylitídu, podiel pacientov s vyriešením problému s daktylitídou väčší v skupine s guselkumabom q8w (59,4 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a q4w (63,5 %, $p = 0,006$) v porovnaní s placebom (42,2 %). V 24. týždni bol u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby entezipídu, podiel pacientov s vyriešením problému s entezipídou väčší v skupine s guselkumabom q8w (49,6 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a q4w (44,9 %, $p = 0,006$) v porovnaní s placebom (29,4 %). V 52. týždni sa udržali podiely pacientov s ústupom daktylitídy (81,2 % v skupine q8w a 80,4 % v skupine q4w) a s ústupom entezipídy (62,7 % v skupine q8w a 60,9 % v skupine q4w). V štúdií DISCOVER 2 sa medzi pacientmi s daktylitídou a entezipídou na začiatku liečby udržal v 100. týždni podiel pacientov s ústupom daktylitídy (91,1 % v skupine q8w a 82,9 % v skupine q4w) a s ústupom entezipídy (77,5 % v skupine q8w a 67,7 % v skupine q4w).

V štúdií DISCOVER 1 a 2 sa u pacientov liečených guselkumabom, ktorí mali ako prvotný prejav spondylitídou s periférnou artritídou, preukázalo v 24. týždni väčšie zlepšenie indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom. Zlepšenie BASDAI sa udržalo od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

Rádiografická odpoveď

V štúdií DISCOVER 2 sa inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia merala rádiograficky a bola vyjadrená ako priemerná zmena celkového modifikovaného skóre van der Heijde-Sharp (vdH-S) oproti východiskovej hodnote. V 24. týždni skupina s guselkumabom q4w preukázala štatisticky významne nižšiu rádiografickú progresiu a skupina s guselkumabom q8w vykazovala numericky nižšiu progresiu ako placebo (Tabuľka 11). Pozorovaný prínos pri dávkovacom režime guselkumabu q4w na inhibíciu rádiografickej progresie (t. j. menšia priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom modifikovanom skóre vdH-S v skupine q4w oproti placebo) bol najvýraznejší u pacientov s vysokou hodnotou C-reaktívneho proteínu aj s vysokým počtom kĺbov s eróziami na začiatku liečby.

Tabuľka 11: Zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote v 24. týždni štúdie DISCOVER 2

	N	Zmena LSMean ^c (95 % IS ^d) oproti východiskovému stavu v modifikovanom skóre vdH-S v 24. týždni
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a štatisticky nevýznamné $p = 0,068$ (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ).

^b $p = 0,006$ (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ).

^c zmena LSMean = zmena priemeru najmenších štvorcov.

^d IS = interval spoľahlivosti.

V 52. a v 100. týždni bola priemerná zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote podobná v skupinách s guselkumabom q8w a q4w (tabuľka 12).

Tabuľka 12: Zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote v 52. a 100. týždni štúdie DISCOVER 2

	N ^a	Priemerná zmena (SD ^b) celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote
52. týždeň		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)

100. týždeň		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Hodnotiteľní pacienti zaznamenali zmenu v určenom časovom období

^b SD = štandardná odchýlka

Poznámka: žiadna skupina s placebom po 24. týždni

Fyzická funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravím

V štúdií DISCOVER 1 a 2 sa u pacientov liečených guselkumabom preukázalo významné zlepšenie fyzickej funkcie ($p < 0,001$) v porovnaní s placebom pri hodnotení podľa dotazníka na posúdenie zdravotného stavu – index postihnutia (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI) v 24. týždni. Zlepšenia podľa HAQ-DI sa udržali od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

V 24. týždni bolo pozorované významne väčšie zlepšenie súhrnného skóre fyzickej zložky (Physical Component Summary, PCS) SF-36 oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom v štúdií DISCOVER 1 ($p < 0,001$ pre skupiny s oboma dávkami) a DISCOVER 2 ($p = 0,006$ pre skupinu s dávkou q4w). V 24. týždni sa v oboch štúdiách pozorovalo väčšie zvýšenie skóre funkčného hodnotenia chronickej choroby – vyčerpanosti (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) oproti východiskovému stavu u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. V štúdií DISCOVER 2 sa v 24. týždni pozorovalo väčšie zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím meranej dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenia skóre SF-36 PCS, FACIT-F a DLQI sa udržali od 24. týždňa do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

Ulcerózna kolitída

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III (štúdia intravenózne indukčnej liečby QUASAR, štúdia udržiavacej liečby QUASAR a štúdia subkutánnej indukčnej liečby ASTRO) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP), biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), inhibitor Janusovej kinázy (JAK) a/alebo modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1PRM), čo platí iba pre ASTRO. Okrem toho sa účinnosť a bezpečnosť guselkumabu hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy IIb na stanovenie indukčnej dávky (štúdia rozsahu indukčnej dávky QUASAR), do ktorej bola zaradená podobná populácia pacientov s ulceróznou kolitídou ako do štúdie indukčnej liečby fázy III.

Aktivita ochorenia sa hodnotila pomocou modifikovaného Mayo skóre (mMS), čo je 3-zložkové Mayo skóre (0 – 9), ktoré pozostáva zo súčtu nasledujúcich čiastkových skóre (0 až 3 pre každé čiastkové skóre): frekvencia stolice (z angl. stool frequency, SFS), rektálne krvácanie (z angl. rectal bleeding, RBS) a nálezy na centrálne kontrolovanej endoskopii (ES). Stredne ťažká až ťažká aktívna ulcerózna kolitída bola definovaná ako mMS medzi 5 a 9, RBS ≥ 1 a ES 2 (definované výrazným erytémom, chýbajúcou cievnou štruktúrou, krehkosťou a/alebo eróziami) alebo ES 3 (definované spontánnym krvácaním a ulceráciou).

Štúdia indukčnej liečby: QUASAR IS

V štúdií indukčnej liečby QUASAR IS boli pacienti randomizovaní v pomere 3:2, aby dostávali buď guselkumab 200 mg, alebo placebo intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Celkovo bolo hodnotených 701 pacientov. Na začiatku bol medián mMS 7, pričom 35,5 % pacientov malo východiskový mMS 5 až 6 a 64,5 % pacientov malo mMS 7 až 9 a 67,9 % pacientov malo východiskový ES 3. Medián veku bol 39 rokov (v rozmedzí od 18 do 79 rokov); 43,1 % tvorili ženy; 72,5 % belosi, 21,4 % Ázijci a 1 % černoši.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, MTX, 6-MP, AZA a/alebo perorálnych kortikosteroidov. Na začiatku liečby dostávalo 72,5 % pacientov aminosalicyláty, 20,8 % pacientov imunomodulátory (MTX, 6-MP alebo AZA) a 43,1 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba alebo inhibítory JAK neboli povolené.

U 49,1 % pacientov predtým zlyhala aspoň jedna biologická liečba a/alebo inhibítory JAK. U 87,5 % z týchto pacientov predtým zlyhal blokátor TNF, u 54,1 % zlyhal vedolizumab a u 18 % zlyhal inhibítory JAK a u 47,4 % zlyhala liečba dvoma alebo viacerými z týchto terapií. Celkovo 48,4 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK a 2,6 % pacientov bolo predtým liečených biologickým liekom alebo inhibítormi JAK, ale u nich nedošlo k zlyhaniu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná podľa mMS v 12. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 13).

V skupine liečenej guselkumabom bol v 12. týždni významne väčší podiel pacientov v klinickej remisii v porovnaní so skupinou s placebom.

Tabuľka 13: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni štúdie QUASAR IS

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenózna indukčná dávka ^a %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)
Klinická remisia^b			
Celková populácia	8 % (n = 280)	23 % (n = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	12 % (n = 137)	32 % (n = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatická remisia^f			
Celková populácia	21 % (n = 280)	50 % (n = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	26 % (n = 137)	60 % (n = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	14 % (n = 136)	38 % (n = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopické hojenie^g			
Celková populácia	11 % (n = 280)	27 % (n = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	17 % (n = 137)	38 % (n = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	5 % (n = 136)	15 % (n = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinická odpoveď^h			
Celková populácia	28 % (n = 280)	62 % (n = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	35 % (n = 137)	71 % (n = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	20 % (n = 136)	51 % (n = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologicko-endoskopické hojenie slizniceⁱ			
Celková populácia	8 % (n = 280)	24 % (n = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c

Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	11 % (n = 137)	33 % (n = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Odpoveď z hľadiska únavy^j			
Celková populácia	21 % (n = 280)	41 % (n = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	29 % (n = 137)	42 % (n = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	13 % (n = 136)	38 % (n = 208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisia podľa IBDQ^k			
Celková populácia	30 % (n = 280)	51 % (n = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	34 % (n = 137)	62 % (n = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	24 % (n = 136)	39 % (n = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg ako intravenózna indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^c $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy (upravený podľa stratifikačných faktorov: stav zlyhania biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK a súbežné užívanie kortikosteroidov na začiatku liečby).

^d Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom a 11 pacientov v skupine s guselkumabom absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy (JAK) pri ulceróznej kolitíde.

^f Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^g Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

^h Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie o ≥ 30 % a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

ⁱ Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v < 5 % krypt, neprítomnosť deštrukcie krypt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.

^j Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.

^k Celkové skóre v Dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .

Do štúdie QUASAR IS a štúdie rozsahu indukčnej dávky QUASAR bolo zaradených aj 48 pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4 vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 . U pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4 bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom, meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 12. týždni, zhodná s celkovou populáciou pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou.

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice sa u pacientov liečených guselkumabom pozorovalo už v 2. týždni a pokračovalo v znižovaní až do 12. týždňa.

Štúdia udržiavacej liečby: QUASAR MS

V štúdiu QUASAR MS sa hodnotilo 568 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu QUASAR IS, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. V štúdiu QUASAR MS boli títo pacienti randomizovaní na podávanie subkutánneho udržiavacieho režimu buď guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov, guselkumabu 200 mg každé 4 týždne, alebo placebo počas 44 týždňov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná na základe mMS v 44. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 44. týždni zahŕňali okrem iného symptomatickú remisiu,

endoskopické hojenie, klinickú remisiu bez kortikosteroidov, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 14).

V oboch skupinách liečených guselkumabom bol v 44. týždni v klinickej remisii významne väčší podiel pacientov v porovnaní s placebom.

Tabuľka 14: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 44. týždni štúdie QUASAR MS

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia^c					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	45 % (n = 188)	50 % (n = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	58 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Symptomatická remisia^h					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	70 % (n = 188)	69 % (n = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	46 % (n = 108)	74 % (n = 105)	76 % (n = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	24 % (n = 75)	65 % (n = 77)	60 % (n = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Klinická remisia bez kortikosteroidovⁱ					
Celková populácia ^d	18 % (n = 190)	45 % (n = 188)	49 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	7 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskopické hojenie^j					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	49 % (n = 188)	52 % (n = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	53 % (n = 105)	59 % (n = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	45 % (n = 77)	42 % (n = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)

Histologicko-endoskopické hojenie sliznice^k					
Celková populácia ^d	17 % (n = 190)	44 % (n = 188)	48 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	23 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	38 % (n = 77)	39 % (n = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)
Klinická odpoveď^l					
Celková populácia ^d	43 % (n = 190)	78 % (n = 188)	75 % (n = 190)	34 % (25 %; 43 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	54 % (n = 108)	83 % (n = 105)	81 % (n = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	28 % (n = 75)	70 % (n = 77)	67 % (n = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Udržiavanie klinickej remisie v 44. týždni u pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po indukcii					
Celková populácia ^d	34 % (n = 59)	61 % (n = 66)	72 % (n = 69)	26 % (9 %; 43 %) ^m	38 % (23 %; 54 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^r	34 % (n = 41)	65 % (n = 43)	79 % (n = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	27 % (n = 15)	60 % (n = 20)	56 % (n = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskopická normalizáciaⁿ					
Celková populácia ^d	15 % (n = 190)	35 % (n = 188)	34 % (n = 190)	18 % (10 %; 27 %) ^e	17 % (9 %; 25 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	20 % (n = 108)	38 % (n = 105)	42 % (n = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	31 % (n = 77)	24 % (n = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Odpoveď z hľadiska únavy^o					
Celková populácia ^d	29 % (n = 190)	51 % (n = 188)	43 % (n = 190)	20 % (11 %; 29 %) ^e	13 % (3 %; 22 %) ^m
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	36 % (n = 108)	51 % (n = 105)	53 % (n = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	19 % (n = 75)	47 % (n = 77)	32 % (n = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)

Remisia podľa IBDQ^p					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	64 % (n = 188)	64 % (n = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	49 % (n = 108)	68 % (n = 105)	74 % (n = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	19 % (n = 75)	58 % (n = 77)	53 % (n = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

- ^a Guselkumab 100 mg ako subkutánna injekcia každých 8 týždňov po indukčnom režime.
- ^b Guselkumab 200 mg ako subkutánna injekcia každé 4 týždne po indukčnom režime.
- ^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).
- ^d Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie.
- ^f Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom, 6 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg a 6 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy [JAK] pri ulceróznej kolitide.
- ^h Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.
- ⁱ Nevyžadujú žiadnu liečbu kortikosteroidmi najmenej 8 týždňov pred 44. týždňom a zároveň spĺňajú kritériá klinickej remisie v 44. týždni.
- ^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.
- ^k Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v < 5 % krypt, neprítomnosť deštrukcie krypt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.
- ^l Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie o ≥ 30 % a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.
- ^m $p < 0,01$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie
- ⁿ Endoskopické podskóre 0.
- ^o Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.
- ^p Celkové skóre v dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .
- ^q Pacienti, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^r Ďalší 3 pacienti v skupine s placebom, 3 pacienti v skupine s guselkumabom 100 mg a 3 pacienti v skupine s 200 mg absolvovali predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

V štúdiách QUASAR IS a QUASAR MS bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť a predchádzajúcu liečbu biologickou liečbou alebo inhibítorom JAK.

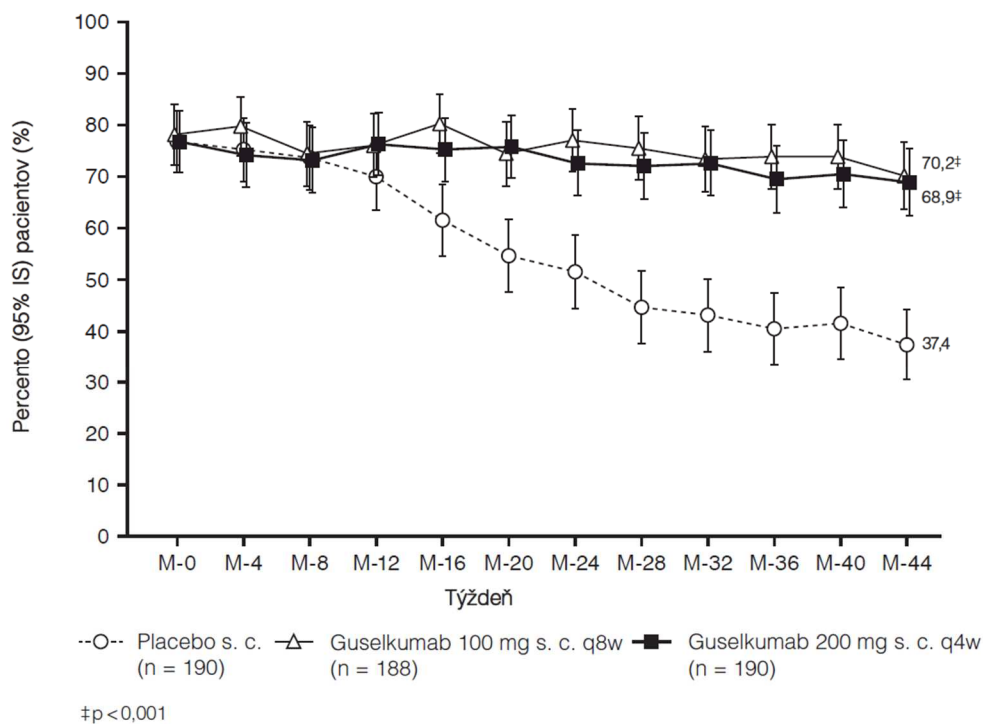
V štúdiu QUASAR MS mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z podávania guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s dávkovaním 100 mg subkutánne q8w. Klinicky významné číselné rozdiely > 15 % sa pozorovali medzi oboma skupinami dávok guselkumabu medzi pacientmi s hladinou CRP > 3 mg/l po ukončení indukčného dávkovania pre nasledujúce cieľové ukazovatele v 44. týždni: klinická remisia (48 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), udržanie klinickej remisie (88 % 200 mg q4w oproti 50 % 100 mg q8w), klinická remisia bez kortikosteroidov (46 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), endoskopické hojenie (52 % 200 mg q4w oproti 35 % 100 mg q8w) a histologicko-endoskopické hojenie sliznice (46 % 200 mg q4w oproti 29 % 100 mg q8w).

Do štúdie QUASAR MS bolo zaradených 31 pacientov s indukčnou východiskovou hodnotou mMS 4 vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 , ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu v štúdiu QUASAR IS alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. U týchto pacientov bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 44. týždni zhodná s celkovou populáciou.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdií QUASAR MS sa symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti indukčnej východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 udržala do 44. týždňa v oboch skupinách liečených guselkumabom, zatiaľ čo v skupine s placebom sa pozoroval pokles (obrázok 8):

Obrázok 8: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 44. týždňa v štúdií QUASAR MS



Pacienti s odpoveďou na predĺžení liečbu guselkumabom v 24. týždni

Pacienti liečení guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dostávali guselkumab 200 mg subkutánne v 12., 16. a 20. týždni. V štúdií QUASAR IS 66/120 (55 %) pacientov liečených guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dosiahlo klinickú odpoveď v 24. týždni. Pacienti s odpoveďou na guselkumab v 24. týždni vstúpili do štúdie QUASAR MS a dostávali guselkumab 200 mg subkutánne každé 4 týždne. V 44. týždni štúdie QUASAR MS si 83/123 (67 %) z týchto pacientov udržalo klinickú odpoveď a 37/123 (30 %) dosiahlo klinickú remisiu.

Opätovné dosiahnutie účinnosti po strate odpovede na guselkumab

Devätnásť pacientov dostávajúcich guselkumab 100 mg subkutánne q8w, u ktorých došlo k prvej strate odpovede (10 %) medzi 8. a 32. týždňom štúdie QUASAR MS, dostalo zaslepené dávkovanie guselkumabu s 200 mg guselkumabu subkutánne q4w a 11 z týchto pacientov (58 %) dosiahlo po 12 týždňoch symptomatickú odpoveď a 5 pacientov (26 %) dosiahlo symptomatickú remisiu.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologická remisia bola definovaná ako Geboesovo histologické skóre ≤ 2 B.0 (neprítomnosť neutrofilov v sliznici [lamina propria aj epitel], neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému). V štúdií QUASAR IS sa histologická remisia v 12. týždni dosiahla u 40 % pacientov liečených guselkumabom a u 19 % pacientov v skupine s placebom. V štúdií QUASAR MS sa histologická remisia v 44. týždni dosiahla u 59 % resp. 61 % pacientov liečených guselkumabom 100 mg subkutánne q8w resp. guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 27 % pacientov v skupine s placebom.

Normalizácia endoskopického vzhľadu sliznice bola definovaná ako ES 0. V štúdiu QUASAR IS sa endoskopická normalizácia v 12. týždni dosiahla u 15 % pacientov liečených guselkumabom a u 5 % pacientov v skupine s placebom.

Zložené histologicko-endoskopické výsledky sliznice

Kombinovanú symptomatickú remisiu, endoskopickú normalizáciu, histologickú remisiu a fekálny kalprotektín ≤ 250 mg/kg v 44. týždni dosiahol väčší podiel pacientov liečených guselkumabom 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (22 % a 28 % oproti 9 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V 12. týždni štúdie QUASAR IS sa u pacientov, ktorí dostávali guselkumab, preukázalo väčšie a klinicky významné zlepšenie oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom v kvalite života špecifickej pre zápalové ochorenie čriev (z angl. inflammatory bowel disease, IBD) hodnotenej podľa celkového skóre IBDQ a skóre všetkých domén IBDQ (črevné príznaky vrátane bolesti brucha a naliehavého nutkania na stolicu, systémové funkcie, emocionálne funkcie a sociálne funkcie). Tieto zlepšenia sa u pacientov liečených guselkumabom v štúdiu QUASAR MS udržali až do 44. týždňa.

Hospitalizácie súvisiace s ulceróznou kolitídou

Do 12. týždňa štúdie QUASAR IS bol nižší podiel pacientov v skupine s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom hospitalizovaný v súvislosti s ulceróznou kolitídou (1,9 %, 8/421 oproti 5,4 %, 15/280).

ASTRO

V štúdiu ASTRO boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 100 mg subkutánne každých 8 týždňov, alebo podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne každé 4 týždne, alebo podávanie placeba.

Celkovo bolo hodnotených 418 pacientov. Medián veku pacientov bol 40 rokov (v rozmedzí od 18 do 80 rokov); 38,8 % tvorili ženy; 64,6 % belosi, 28,9 % Ázijci a 3,1 % černosi.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, imunomodulátorov (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo perorálnych kortikosteroidov (maximálne 20 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu). Na začiatku liečby dostávalo 77,3 % pacientov aminosalicyláty, 20,1 % pacientov imunomodulátory a 32,8 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba, inhibítory JAK alebo S1PRM neboli povolené. Celkovo u 40,2 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, inhibítorm JAK a/alebo S1PRM, 58,1 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorm JAK alebo S1PRM a 1,7 % predtým dostávalo biologickú liečbu, liečbu inhibítorm JAK alebo S1PRM, ale u nich nezlyhala.

V štúdiu ASTRO bola primárnym cieľovým ukazovateľom klinická remisia v 12. týždni definovaná podľa mMS. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď a histologické endoskopické hojenie sliznice (pozri tabuľku 15). Sekundárne cieľové ukazovatele v 24. týždni zahŕňali klinickú remisiu a endoskopické hojenie (pozri tabuľku 16).

Tabuľka 15: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutánna indukcia ^a %	Rozdiel v liečbe oproti placebu (95 % IS) ^b
Klinická remisia^c			
Celková populácia	6 % (n = 139)	28 % (n = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^c

Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatická remisia^d			
Celková populácia	21 % (n = 139)	51 % (n = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopické hojenie^h			
Celková populácia	13 % (n = 139)	37 % (n = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinická odpoveďⁱ			
Celková populácia	35 % (n = 139)	66 % (n = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologicko-endoskopické hojenie sliznice^j			
Celková populácia	11 % (n = 139)	30 % (n = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne, indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdieli rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom a 3 pacienti v skupine s guselkumabom absolvovali predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

ⁱ Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám $o \geq 30\%$ a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti a Geboesovo skóre $\leq 3,1$ (indikujúce infiltráciu neutrofilov v $< 5\%$ krýpt, neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva)

Tabuľka 16: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 24. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 100 mg q8w Subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 200 mg q4w Subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe oproti placebo (95 % IS) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia ^d					
Celková populácia	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %; 35 %) ^e	27 % (18 %; 36 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %; 50 %)	31 % (18 %; 44 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %; 21 %)	21 % (9 %; 34 %)
Endoskopické hojenie ^h					
Celková populácia	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %; 38 %) ^e	33 % (23 %; 42 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %; 51 %)	34 % (21 %; 48 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %; 25 %)	30 % (17 %; 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg s. c. udržiavacia liečba každých 8 týždňov.

^b Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg s. c. udržiavacia liečba každé 4 týždne.

^c Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdieli rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom, 1 pacient v skupine s guselkumabom 100 mg a 2 pacienti v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovalo predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

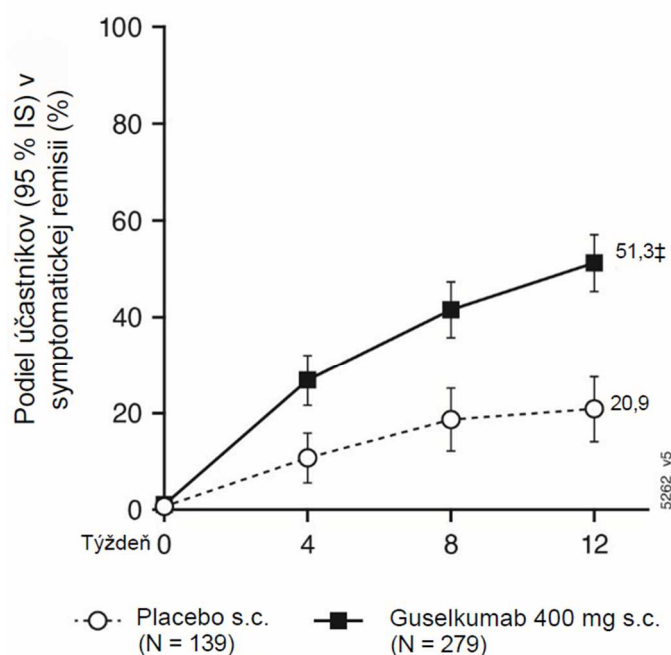
^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdiu ASTRO bola symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 pozorované do 12. týždňa. Symptomatickú remisiu dosiahol väčší podiel pacientov v liečebných skupinách s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom (obrázok 9):

Obrázok 9: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 12. týždňa v štúdií ASTRO



†p<0,001

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice bolo pozorované už v 2. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologickú remisiu v 12. týždni dosiahlo 44 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s 20 % pacientov užívajúcich placebo.

Endoskopická normalizácia v 24. týždni bola dosiahnutá u 21 % resp. 26 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne, po ktorej nasledovala subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 100 mg v 16. týždni a následne každých 8 týždňov, resp. subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 200 mg v 12. týždni a následne každé 4 týždne, v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo.

Bolesť brucha a naliehavé nutkanie na stolicu

Väčší podiel pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s placebom nemal v 12. týždni žiadnu bolesť brucha (56 % oproti 31 %) a žiadne naliehavé nutkanie na stolicu (49 % oproti 24 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím špecifická pre dané ochorenie bola hodnotená pomocou dotazníka IBDQ. Väčší podiel pacientov v kombinovanej skupine s guselkumabom 400 mg podávaným subkutánne (61 %) dosiahol remisiu podľa IBDQ v 12. týždni v porovnaní so skupinou s placebom (34 %).

Crohnova choroba

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch klinických štúdiách fázy III u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo netolerovali buď perorálne kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo biologickú liečbu (blokátor TNF alebo vedolizumab): dvoch zhodne navrhnutých 48-týždňových multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo a aktívnou látkou (ustekinumab) kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami

(GALAXI 2 a GALAXI 3) a jednej 24-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (GRAVITI). Vo všetkých troch štúdiách sa použil dizajn štúdie, pri ktorom pacienti randomizovaní na liečbu guselkumabom (alebo ustekinumabom v prípade štúdií GALAXI 2 a GALAXI 3) zostali v tomto liečebnom zaradení počas celého trvania štúdie.

GALAXI 2 a GALAXI 3

V štúdiách fázy III GALAXI 2 a GALAXI 3 bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre indexu aktivity Crohnovej choroby [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 a ≤ 450 a jednoduché endoskopické skóre pre CD (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 pre pacientov s izolovaným ileálnym ochorením). Ďalšie kritériá pre GALAXI 2/3 zahŕňali priemernú dennú frekvenciu stolice (stool frequency, SF) > 3 alebo priemerné denné skóre bolesti brucha (abdominal pain, AP) > 1 .

V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 boli pacienti randomizovaní v pomere 2:2:2:1 na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 200 mg subkutánne q4w; alebo na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 100 mg subkutánne q8w; alebo na indukciu ustekinumabom približne 6 mg/kg intravenózne v 0. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka ustekinumabu 90 mg subkutánne q8w; alebo na placebo. Pacienti bez odpovede na placebo dostávali ustekinumab od 12. týždňa.

Celkovo bolo v štúdií GALAXI 2 (n = 508) a GALAXI 3 (n = 513) hodnotených 1 021 pacientov. Medián veku bol 34 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 57,6 % tvorili muži; 74,3 % belosi, 21,3 % Ázijci a 1,5 % černosi.

V štúdií GALAXI 2 u 52,8 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jednou biologickou liečbou (50,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 7,5 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,9 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 5,3 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 37,4 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 29,9 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

V štúdií GALAXI 3 u 51,9 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom (50,3 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 9,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,5 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 6,6 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 36,1 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 30,2 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v štúdií GALAXI 2 a GALAXI 3 sú uvedené v tabuľkách 17 (12. týždeň) a 18 (48. týždeň). Výsledky hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v 48. týždni v porovnaní s ustekinumabom sú uvedené v tabuľkách 19 a 20.

Tabuľka 17: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti				
Klinická remisia^b v 12. týždni				
Celková populácia	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskopická odpoveď^e v 12. týždni				
Celková populácia	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele				
Remisia PRO-2^f v 12. týždni				
Celková populácia	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Odpoveď z hľadiska únavy^g v 12. týždni				
Celková populácia	29 % (N = 76)	45 % ⁱ (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskopická remisia^h v 12. týždni				
Celková populácia	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

- ^a Indukčná intravenózna liečba guselkumabom 200 mg v 0., 4. a 8. týždni – V tomto stĺpci boli skombinované dve liečebné skupiny s guselkumabom, keďže pacienti dostávali rovnaký režim intravenózne indukčnej dávky pred 12. týždňom.
- ^b Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150.
- ^c Ďalších 9 pacientov v skupine s placebom a 38 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 200 mg intravenózne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^d Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF alebo vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^g Odpoveď z hľadiska únavy je definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov vo formulári PROMIS-Fatigue Short form 7a.
- ^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabuľka 18: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b	Placebo (N = 72)	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov^c v 48. týždni^f						
Celková populácia	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskopická odpoveď^d v 48. týždni^f						
Celková populácia	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 intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^c Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ^d Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Účastníci, ktorí v 12. týždni spĺňali kritériá nedostatočnej odpovede, boli v 48. týždni považovaní za pacientov bez odpovede bez ohľadu na rameno liečby.

Tabuľka 19: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni						
Celková populácia	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)

Endoskopická odpoveď^e v 48. týždni^l						
Celková populácia	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskopická remisia^f v 48. týždni						
Celková populácia	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Klinická remisia^g v 48. týždni						
Celková populácia	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Klinická remisia bez kortikosteroidov^h v 48. týždni^l						
Celková populácia	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Dlhotrjavá klinická remisiaⁱ v 48. týždni						
Celková populácia	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Remisia PRO-2^j v 48. týždni						
Celková populácia	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^g Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .
- ^h Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ⁱ Dlhotrjavá klinická remisia je definovaná ako CDAI < 150 počas ≥ 80 % všetkých návštev medzi 12. a 48. týždňom (najmenej 8 z 10 návštev), ktoré musia zahŕňať 48. týždeň.
- ^j Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Odpovede v 48. týždni sa hodnotili bez ohľadu na klinickú odpoveď v 12. týždni

Tabuľka 20: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni			
Celková populácia	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)

Endoskopická odpoveď^g v 48. týždni			
Celková populácia	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskopická remisia^h v 48. týždni			
Celková populácia	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)
Klinická remisiaⁱ v 48. týždni			
Celková populácia	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.

^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.

^e Ďalších 14 pacientov v skupine s ustekinumabom, 21 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a 17 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^f Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^g Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .

V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu a telesnú hmotnosť.

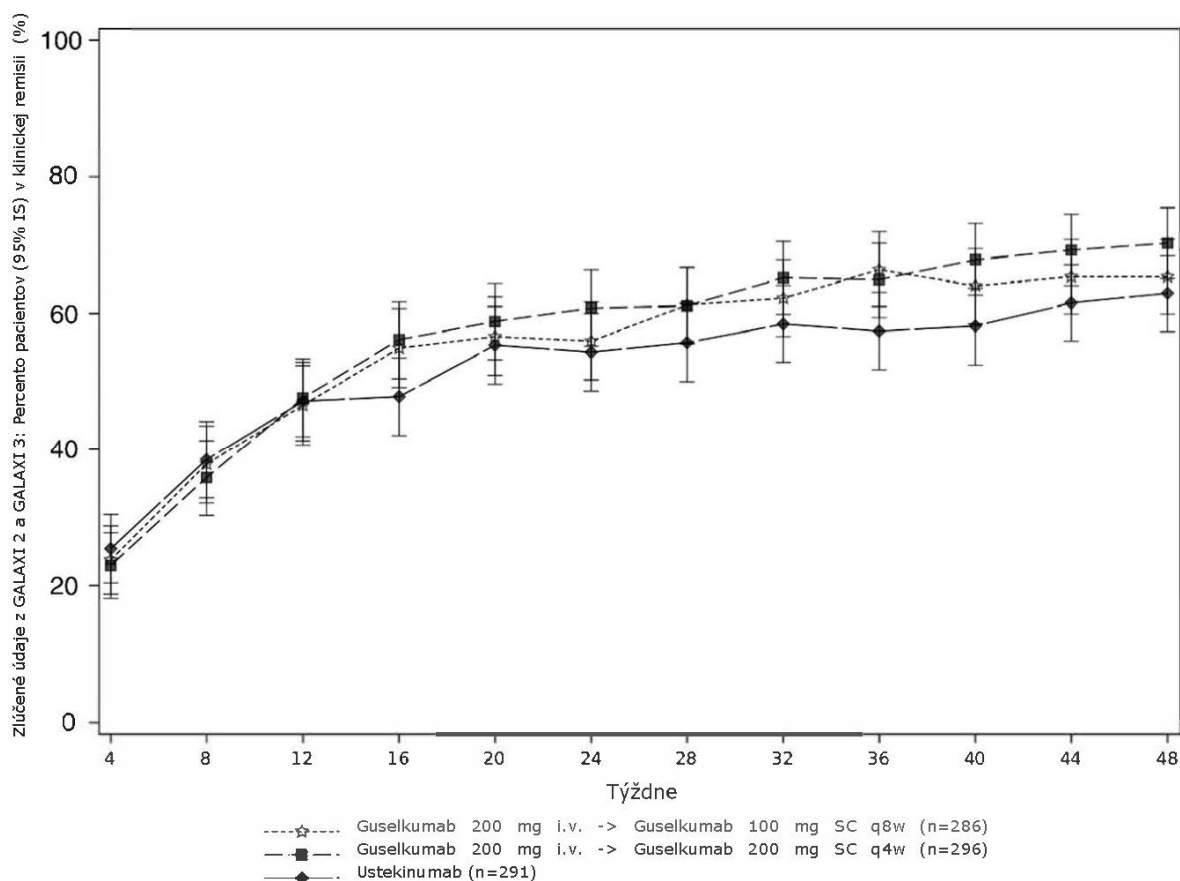
V zlučenej analýze subpopulácií štúdií fázy III GALAXI mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z režimu udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní so 100 mg subkutánne q8w. Medzi týmito dvoma skupinami s odlišným dávkovaním guselkumabu sa pozoroval klinicky významný rozdiel u pacientov s hladinou CRP > 5 mg/l po ukončení indukcie, pokiaľ ide o cieľové ukazovatele klinickej remisie v 48. týždni

(100 mg subkutánne q8w: 54,1 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 71,0 %); endoskopickej odpovede v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 36,5 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 50,5 %); a remisia PRO-2 v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 51,8 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 61,7 %).

Klinická remisia v priebehu času

Skóre CDAI sa zaznamenávalo pri každej návšteve pacienta. Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa je uvedený na obrázku 10.

Obrázok 10: Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3



Kvalita života súvisiaca so zdravím

V porovnaní s východiskovým stavom sa v 12. týždni pozorovalo väčšie zlepšenie v skupinách liečených guselkumabom v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o kvalitu života špecifickú pre zápalové ochorenie čriev (IBD) hodnotenú celkovým skóre IBDQ. Zlepšenia sa v oboch štúdiách udržali do 48. týždňa.

GRAVITI

V štúdií fázy III GRAVITI bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre CDAI ≥ 220 a ≤ 450 a CD (SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 u pacientov s izolovaným ileálnym ochorením) a priemerné denné skóre SF ≥ 4 alebo priemerné denné skóre AP ≥ 2 .

V štúdií GRAVITI boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 100 mg q8w subkutánne, alebo guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 200 mg q4w subkutánne, alebo placeba. Všetci pacienti v skupine s placebom, ktorí splnili záchranné kritériá, dostali indukčnú dávku guselkumabu 400 mg subkutánne v 16., 20. a 24. týždni, po ktorej nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w.

Celkovo bolo hodnotených 347 pacientov. Medián veku pacientov bol 36 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 58,5 % tvorili muži; 66 % belosi, 21,9 % Ázijci a 2,6 % černosi.

V štúdií GRAVITI u 46,4 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, 46,4 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 7,2 % predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 29,7 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 28,5 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v 12. týždni sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdií GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutánna injekcia ^a
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti		
Klinická remisia^b v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskopická odpoveď^f v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele		
Klinická odpoveď^g v 12. týždni		
Celková populácia	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
Remisia PRO-2^h v 12. týždni		
Celková populácia	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni.

^b Klinická remisia: Skóre CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Ďalších 8 pacientov v skupine s placebom a 17 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 400 mg subkutánne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^f Endoskopická odpoveď: ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote skóre SES-CD.

^g Klinická odpoveď: ≥ 100-bodové zníženie skóre CDAI oproti východiskovej hodnote alebo skóre CDAI < 150.

^h Remisia PRO-2: priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.

Klinickú remisiu v 24. týždni dosiahol významne väčší podiel pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo

200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (60,9 % a 58,3 % oproti 21,4 %, obe hodnoty $p < 0,001$). Klinickú remisiu v 48. týždni dosiahlo 60 % a 66,1 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w (obe hodnoty $p < 0,001$ v porovnaní s placebom).

Endoskopickú odpoveď v 48. týždni dosiahlo 44,3 % a 51,3 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w, v uvedenom poradí (obe p-hodnoty $< 0,001$ v porovnaní s placebom).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V štúdií GRAVITI sa v porovnaní s placebom pozorovalo klinicky významné zlepšenie kvality života špecifickej pre IBD hodnotené pomocou celkového skóre IBDQ v 12. a 24. týždni.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s guselkumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre psoriatickú artritídu, ulceróznou kolitídou a Crohnovu chorobu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu bola hodnotená v jednej multicentrickej randomizovanej štúdií kontrolovanej placebom a aktívnym biologickým komparátorom (PROTOSTAR) u 120 pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu a u ktorých fototerapia a/alebo lokálne formy liečby neboli dostatočne účinné. Štúdia PROTOSTAR bola realizovaná v dvoch častiach. Prvá časť pozostávala z 16-týždňového randomizovaného obdobia kontrolovaného placebom a aktívnym komparátorom, po ktorom nasledovalo nekontrolované obdobie vysadenia a opätovnej liečby alebo začatia liečby guselkumabom až do 52. týždňa. Druhá časť pozostávala zo skupiny s otvorenou liečbou guselkumabom až do 52. týždňa.

Zaradení pacienti mali skóre IGA ≥ 3 na 5-bodovej stupnici celkovej závažnosti ochorenia, PASI ≥ 12 a postihnutú BSA minimálne ≥ 10 % a aspoň jeden z nasledujúcich príznakov: 1) veľmi hrubé lézie, 2) klinicky relevantné postihnutie tváre, genitálií alebo rúk/nôh, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % alebo 5) IGA = 4. Pacienti s gutátovou, erytrodermickou alebo pustulóznou psoriázou boli vylúčení.

V 1. časti bolo 92 pacientov vo veku od 6 do 17 rokov randomizovaných tak, aby v 0., 4. a 12. týždni dostávali subkutánnu injekciu buď guselkumabu ($n = 41$) alebo placeba ($n = 25$), alebo aktívneho biologického komparátora ($n = 26$) jedenkrát za týždeň. V 2. časti bolo zaradených ďalších 28 dospievajúcich pacientov vo veku 12 až 17 rokov, ktorí dostávali subkutánnu injekciu guselkumabu v 0., 4. týždni a následne každých 8 týždňov. V skupine s guselkumabom pacienti s telesnou hmotnosťou menej ako 70 kg dostávali 1,3 mg/kg pomocou naplneného pera s obsahom 45 mg/0,45 ml a pacienti s telesnou hmotnosťou 70 kg alebo viac dostávali 100 mg pomocou naplnenej injekčnej striekačky.

Koprimárne cieľové ukazovatele boli podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, a podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre IGA 0 („čisté“) alebo 1 („minimálne“) v 16. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali okrem iného podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, skóre IGA 0 („čisté“) alebo odpoveď PASI 100 v 16. týždni.

Z 92 pacientov v kontrolovanej časti štúdie boli východiskové demografické charakteristiky vo všeobecnosti porovnateľné vo všetkých liečebných skupinách. Celkovo bolo viac ako 55 % mužov, 85 % bolo belochov, priemerná telesná hmotnosť bola približne 57,3 kg a priemerný vek bol 12,9 roka, pričom 33 % pacientov malo menej ako 12 rokov.

Východiskové charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti porovnateľné vo všetkých liečebných skupinách s mediánom východiskovej hodnoty BSA 20 %, mediánom východiskového skóre PASI

približne 17 a s východiskovým skóre IGA „závažné“ u 20 % (placebo) a 24 % (guselkumab) pacientov a anamnézou psoriatickej artritídy u 3,3 % pacientov.

Celkové postihnutie kože

Liečba guselkumabom viedla k významným zlepšeniam vo výsledných ukazovateľoch aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 16. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti pre cieľové ukazovatele štúdie sú uvedené v tabuľke 22.

Tabuľka 22: Súhrn cieľových ukazovateľov v 16. týždni v štúdiu PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Hodnota p
Skóre IGA čisté (0) alebo minimálne (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Skóre IGA čisté (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Odpoveď PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Odpoveď PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Odpoveď PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Zmena oproti východiskovej hodnote CDLQI, LSMean (95 % IS) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = Dermatologický index kvality života u detí

^a LSMean = priemer najmenších štvorcov

Po 16-týždňovom placebom kontrolovanom období v 1. časti štúdie PROTOSTAR boli pacienti liečení guselkumabom, ktorí dosiahli PASI 90 v 16. týždni, vysadení z liečby. Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 12 týždňov po vysadení liečby guselkumabom, pričom medián času do straty odpovede PASI 90 bol približne 24 týždňov. Z pacientov liečených guselkumabom, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 16. týždni, 72,2 % pacientov dostávalo pokračujúcu liečbu guselkumabom ďalších 32 týždňov a dosiahlo odpoveď PASI 75 v 52. týždni a 61,1 % dosiahlo odpoveď PASI 90 v 52. týždni.

U pacientov randomizovaných do skupiny s placebom v 0. týždni, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 16. týždni a prešli na liečbu guselkumabom, dosiahlo v 52. týždni odpoveď PASI 75 95,0 % a odpoveď PASI 90 65,0 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcie zdravým osobám dosiahol guselkumab priemernú hodnotu ($\pm$ SD) maximálnej koncentrácie v sére (C_{max}) $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ za približne 5,5 dňa po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť guselkumabu po jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcii zdravým osobám sa odhaduje na približne 49 %.

U pacientov s ložiskovou psoriázou po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a následne každých 8 týždňov bola rovnovážna koncentrácia guselkumabu v sére dosiahnutá do 20. týždňa. Priemerné ($\pm$ SD) rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére v dvoch štúdiách fázy III na pacientoch s ložiskovou psoriázou boli $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$. Farmakokinetika guselkumabu u pacientov so psoriatickou artritídou bola podobná ako u pacientov so psoriázou. Po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a potom každých 8 týždňov bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave tiež približne $1,2 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánnom podávaní guselkumabu 100 mg každé 4 týždne bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave približne $3,8 \mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu bola u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobná. Po odporúčanom režime intravenózne indukčnej dávky guselkumabu 200 mg v 0., 4. a 8.

týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou 68,27 µg/ml a u pacientov s Crohnovou chorobou 70,5 µg/ml.

Po odporúčanom režime subkutánnej indukčnej dávky guselkumabu 400 mg v 0., 4. a 8. týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou odhadnutá na 28,8 µg/ml a u pacientov s Crohnovou chorobou na 27,7 µg/ml. Celková systémová expozícia (AUC) po odporúčanom režime indukčnej dávky bola po subkutánnej a intravenózne indukčii podobná.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s ulceróznou kolitídou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne 1,4 µg/ml resp. 10,7 µg/ml.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s Crohnovou chorobou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne 1,2 µg/ml resp. 10,1 µg/ml.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám sa pohyboval približne v rozsahu 7 až 10 l v rámci všetkých štúdií.

Biotransformácia

Presná dráha, prostredníctvom ktorej sa guselkumab metabolizuje, nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že ako humánna IgG mAb, sa guselkumab rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

V rámci všetkých štúdií sa priemerný systémový klírens (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám pohyboval v rozsahu od 0,288 do 0,479 l/deň. V rámci všetkých štúdií bol priemerný polčas ($T_{1/2}$) guselkumabu u zdravých osôb približne 17 dní a približne 15 až 18 dní u pacientov s ložiskovou psoriázou a približne 17 dní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo s Crohnovou chorobou.

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že súbežné používanie NSAID, AZA, 6-MP, perorálnych kortikosteroidov a csDMARD, ako je MTX, nemalo vplyv na klírens guselkumabu.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovej subkutánnej injekcii v dávkach od 10 mg do 300 mg zdravým osobám alebo pacientom s ložiskovou psoriázou sa systémová expozícia guselkumabu (C_{max} a AUC) zvyšovala spôsobom približne úmerným dávke. Koncentrácie guselkumabu v sére boli po intravenóznom podaní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo s Crohnovou chorobou približne úmerné dávke.

Pediatrická populácia

Rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére boli dosiahnuté do 20. týždňa u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou liečených subkutánnou injekciou guselkumabu s použitím 0,45 mg/0,45 ml naplneného pera

alebo 100 mg naplnenej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2) a pohybovali sa v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých.

Odporúčaný dávkovací režim vedie k podobnej predpokladanej expozícii guselkumabu v sére u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou v porovnaní s dospelými v celom rozsahu telesnej hmotnosti.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie so staršími pacientmi. Spomedzi 1 384 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zaradených do analýzy populačnej farmakokinetiky bolo 70 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, vrátane 4 pacientov, ktorí mali 75 rokov alebo boli starší. Zo 746 pacientov so psoriatickou artritídou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III bolo celkovo 38 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a žiadni pacienti neboli vo veku 75 rokov alebo starší. Z 859 pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy II/III a zahrnutí do populačnej farmakokinetikkej analýzy, bolo celkovo 52 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 9 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Z 1 009 pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zahrnutí do populačnej farmakokinetikkej analýzy, bolo celkovo 39 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 5 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Analýzy populačnej farmakokinetiky u pacientov s ložiskovou psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nepreukázali žiadne zjavné zmeny v odhadoch CL/F u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, čo naznačuje, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia za účelom stanovenia vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku guselkumabu. Predpokladá sa, že renálna eliminácia intaktného guselkumabu, t. j. IgG mAb, bude nízka a menej významná; podobne sa predpokladá, že porucha funkcie pečene neovplyvní klírens guselkumabu, keďže IgG mAb sa eliminujú hlavne prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu. Na základe populačných farmakokinetických analýz nemal klírens kreatinínu alebo funkcia pečene významný vplyv na klírens guselkumabu.

Telesná hmotnosť

Klírens a distribučný objem guselkumabu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou, avšak pozorované údaje z klinických štúdií naznačujú, že úprava dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť nie je opodstatnená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, toxicity na reprodukciu a vývin pred a po narodení neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní makakom dlhochvostým bol guselkumab dobre znášaný pri intravenóznom a subkutánnom podávaní. Subkutánna dávka 50 mg/kg podaná opiciam jedenkrát za týždeň viedla k hodnotám expozície (AUC), ktoré boli najmenej 23-krát vyššie ako maximálne klinické expozície po dávke 200 mg podanej intravenózne. Navyše nebola zaznamenaná žiadna nežiaduca imunotoxicita ani farmakologické vplyvy na kardiovaskulárnu bezpečnosť počas trvania štúdií toxicity po opakovanom podávaní ani vo farmakologickej štúdii zameranej na kardiovaskulárnu bezpečnosť u makakov dlhochvostých.

V histopatologických vyšetreniach zvierat liečených až do 24 týždňov ani po 12-týždňovom období

rekonvalescencie, počas ktorého bolo liečivo detegovateľné v sére, neboli pozorované žiadne preneoplastické zmeny.

S guselkumabom sa neuskutočnili štúdie mutagenity alebo karcinogenity.

Guselkumab nebolo možné detegovať v materskom mlieku makakov dlhochvostých, keď sa meranie uskutočnilo na 28. deň po pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke s brómobutyllovou gumovou zátkou, s pripevnenou ihlou a krytom ihly, zostavenými v automatickom ochrannom kryte ihly.
Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibaleniach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky z chladničky nechajte naplnenú injekčnú striekačku v škatuli a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút pred injekčným podaním Tremfye. Naplnenou injekčnou striekačkou sa nemá triasť.

Odporúča sa pred použitím vizuálne skontrolovať naplnenú injekčnú striekačku. Roztok má byť číry, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc. Tremfya sa nemá použiť, ak je roztok zakalený alebo má zmenenú farbu alebo obsahuje veľké častice.

Každé balenie obsahuje „Návod na použitie“, ktorý kompletne popisuje prípravu a podanie naplnenej injekčnej striekačky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/001 1 naplnená injekčná striekačka
EU/1/17/1234/004 2 naplnené injekčné striekačky

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 lambda (IgG1 λ) monoklonálna protilátka (mAb), ktorá vzniká v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 (E433) v každom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc, s cieľovým pH 5,8 a približnou osmolaritou 367,5 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ložisková psoriáza u dospelých

Tremfya je indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Psoriatická artritída

Tremfya samotná alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX) je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (DMARD) nebola dostatočná alebo ju netolerovali (pozri časť 5.1).

Ulcerózna kolitída

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď buď na konvenčnú, alebo na biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

Crohnova choroba

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ochorení, na ktoré je indikovaný.

Dávkovanie

Ložisková psoriáza

Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov (q8w).

Ukončenie liečby sa má zvážiť u pacientov, u ktorých sa nedostavila žiadna odpoveď po 16 týždňoch liečby.

Psoriatická artritída

Odporúčaná dávka je 100 mg podaná subkutánnou injekciou v 0. a 4. týždni, po čom nasleduje udržiavacia dávka každých 8 týždňov. U pacientov s vysokým rizikom poškodenia kĺbov možno podľa klinického úsudku zvážiť dávku 100 mg každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1).

V prípade pacientov, u ktorých sa nepreukázala odpoveď ani po 24 týždňoch liečby, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Ulcerózna kolitída

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.
- alebo
- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pre informácie o dávke 200 mg, pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Crohnova choroba

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.
- alebo

- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pre informácie o dávke 200 mg, pozri SPC pre Tremfyu 200 mg injekčný roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka má byť podaná čo najskôr. Následne sa má v dávkovaní pokračovať podľa pôvodného časového plánu.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené informácie a o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov veľmi obmedzené informácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Použitie Tremfye sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Všeobecne sa nepredpokladá, že tieto stavy budú mať významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti monoklonálnych protilátok a nepovažuje sa za potrebné upravovať dávkovanie. Ďalšie informácie o eliminácii guselkumabu, pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u pacientov mladších ako 18 rokov s ulceróznou kolitídou, Crohnovou chorobou a psoriatickou artritídou a u pacientov mladších ako 6 rokov so psoriázou neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenom pere sa neodporúča používať u detí mladších ako 18 rokov z dôvodu dostatočných údajov o bezpečnosti a účinnosti. Aktuálne dostupné údaje s ostatnými formami sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie. Miesta podania injekcie zahŕňajú brucho, stehno a zadnú časť ramena. Tremfya sa nemá podávať do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, tvrdá, hrubá alebo šupinatá. Ak je to možné, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou.

Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánnu injekciu, môžu Tremfyu injekčne podávať pacienti, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacientov naďalej náležite sledovať. Pacientov treba poučiť, aby podávali celú dávku roztoku podľa „Návodu na použitie“ priloženom v škatuli. Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s klinicky významnou, aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi alebo nie je primerane liečená.

Pacientov liečených guselkumabom treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej chronickej alebo akútnej infekcie. Ak sa u pacienta rozvinie klinicky významná alebo vážna infekcia, alebo neodpovedá na štandardnú liečbu, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a liečba sa má ukončiť, kým nie je infekcia vyliečená.

Vyšetrenie tuberkulózy pred liečbou

Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). U pacientov užívajúcich guselkumab sa majú sledovať prejavy a príznaky aktívnej TB počas liečby a po nej. Antituberkulózná liečba sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby.

Precitlivenosť

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Niektoré vážne reakcie z precitlivenosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe.

Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom (pozri časť 4.8).

Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečeňových enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevylúči.

Imunizácia

Pred začatím liečby sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súbežne podávať živé vakcíny. K dispozícii nie sú žiadne údaje o odpovedi na živé alebo inaktivované vakcíny.

Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Predpisujúci lekári sa majú oboznámiť so Súhrnom charakteristických vlastností daných vakcín kvôli podrobnejším informáciám a pokynom o súbežnom podávaní imunosupresív po očkovaní.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 (E433) v každom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie so substrátmi CYP450

V štúdií fázy I u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou neboli zmeny systémovej expozície (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarínu, omeprazolu, dextrometorfanu a kofeínu po jednorazovej dávke guselkumabu klinicky významné, čo naznačuje, že interakcie medzi guselkumabom a substrátmi rôznych enzýmov CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) sú nepravdepodobné. Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450.

Súbežná imunosupresívna liečba alebo fototerapia

Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívami vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili. V štúdiách so psoriatickou artritídou nemalo súbežné užívanie MTX zjavný vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

V štúdiách s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nemalo súbežné užívanie imunomodulátorov (napr. azatioprinu [AZA], 6-merkaptopurínu [6-MP]) alebo kortikosteroidov zjavný vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe.

Gravidita

Údaje o použití guselkumabu u gravidných žien sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa guselkumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. Ďalšie informácie o vylučovaní guselkumabu do mlieka zvierat (makak dlhochvostý), pozri časť 5.3.

Fertilita

Vplyv guselkumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest (približne 8 % pacientov v štúdiách s ulceróznou kolitídou, 11 % pacientov v štúdiách s Crohnovou chorobou a 15 % pacientov v klinických štúdiách so psoriázou a psoriatickou artritídou).

Celkový bezpečnostný profil u pacientov liečených Tremfyou je u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na liečbu psoriázy, psoriatickej artritídy, ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, ako aj nežiaducich reakcií z postmarketingových sledovaní. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest
	Menej časté	Infekcie herpes simplex
	Menej časté	Mykotické infekcie
	Menej časté	Gastroenteritída
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť
	Zriedkavé	Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Znížený počet neutrofilov

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Zvýšené hladiny transamináz

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou boli počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálne výsledky pečeňových testov, hypertransaminazémiu) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (8,6 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q4w a 8,3 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %). Počas 1 roka boli nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (ako sú uvedené vyššie) hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w.

Na základe laboratórnych hodnotení bola väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) ≤ 3 -násobok hornej hranice normálu (HHN). Zvýšenie hladín transamináz od > 3 do ≤ 5 -násobku HHN a > 5 -násobok HHN sa vyskytovalo s nízkou frekvenciou a bolo častejšie v skupine s guselkumabom q4w ako v skupine s guselkumabom q8w (Tabuľka 2). Podobné rozloženie frekvencie podľa závažnosti a podľa liečebnej skupiny bolo pozorované do konca 2-ročnej klinickej štúdie fázy III so psoriatickou artritídou.

Tabuľka 2: Frekvencia pacientov so zvýšením hladín transamináz od začiatku liečby v dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou

	Do týždňa 24 ^a			Do 1 roka ^b	
	Placebo n = 370 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c
ALT					
> 1 až ≤ 3 x HHN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x HHN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 až ≤ 3 x HHN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x HHN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebom kontrolované obdobie.

^b pacienti, ktorí boli na začiatku randomizovaní na placebo a prešli na guselkumab, nie sú zahrnutí.

^c počet pacientov s aspoň jedným hodnotením špecifického laboratórneho testu od začiatku štúdie v rámci časového obdobia.

V klinických štúdiách so psoriázou bola počas jedného roka frekvencia zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) pre dávku guselkumabu q8w podobná frekvencii pozorovanej pre dávku guselkumabu q4w v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou. Počas 5 rokov sa incidencia zvýšených hladín transamináz pri liečbe guselkumabom z roka na rok nezvyšovala. Väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz bola ≤ 3 x HHN.

Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas indukčného obdobia kontrolovaného placebom (0. – 12. týždeň) nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz a zvýšené výsledky pečeňových testov) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (1,7 % pacientov) ako v skupine s placebom (0,6 % pacientov). V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálnu funkciu pečene a zvýšené výsledky pečeňových testov) u 3,4 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 4,1 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 2,4 % v skupine s placebom.

Na základe laboratórnych hodnotení v zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou bola frekvencia zvýšenej hladiny ALT alebo AST nižšia ako frekvencia pozorovaná v klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou sa v priebehu obdobia kontrolovaného placebom (12. týždeň) u pacientov liečených guselkumabom zaznamenali zvýšené hladiny ALT (< 1 % pacientov) a AST (< 1 % pacientov) ≥ 3 x HHN. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené zvýšené hladiny ALT a/alebo AST ≥ 3 x HHN

u 2,7 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 2,6 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 1,9 % v skupine s placebom. Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a nevedlo k ukončeniu liečby.

Znížený počet neutrofilov

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bola počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená častejšie v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka bola nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom. Vo väčšine prípadov bol pokles počtu neutrofilov v krvi mierny, prechodný, nebol spojený s infekciou a nevedol k ukončeniu liečby.

Gastroenteritída

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou sa počas placebom kontrolovaného obdobia častejšie vyskytla gastroenteritída v skupine liečenej guselkumabom (1,1 %) ako v skupine s placebom (0,7 %). Do 264. týždňa hlásilo gastroenteritídu 5,8 % pacientov liečených guselkumabom. Nežiaduca reakcia gastroenteritída nebola vážna a do 264. týždňa nevedla k ukončeniu liečby guselkumabom. Výskyt gastroenteritídy pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom bol podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou súviselo s reakciami v mieste podania injekcie do 48. týždňa 0,7 % injekcií guselkumabu a 0,3 % injekcií s placebom. Do 264. týždňa súviselo s reakciami v mieste podania injekcie 0,4 % injekcií guselkumabu. Reakcie v mieste podania injekcie boli všeobecne miernej alebo strednej závažnosti; žiadna nebola vážna a jedna viedla k ukončeniu liečby guselkumabom.

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bol až do 24. týždňa počet pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie, nízky a mierne vyšší v skupinách s guselkumabom ako v skupine s placebom; 5 (1,3 %) pacientov v skupine s guselkumabom q8w, 4 (1,1 %) pacienti v skupine s guselkumabom q4w a 1 (0,3 %) pacient v skupine s placebom. Jeden pacient prerušil liečbu guselkumabom z dôvodu reakcie v mieste podania injekcie počas placebom kontrolovanej fázy klinických štúdií so psoriatickou artritídou. Počas 1 roka bol podiel pacientov hlásiacich 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie 1,6 % v skupine s guselkumabom q8w a 2,4 % v skupine q4w. Celkovo bol výskyt infekcií súvisiacich s reakciami v mieste podania injekcie pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

V klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy do 44. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania guselkumabu, 7,9 % (2,5 % injekcií) v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w (guselkumab 200 mg sa v klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy podával ako dve 100 mg injekcie) a žiadne reakcie v mieste podania v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna a žiadne neboli závažné.

V klinických štúdiách fázy II a III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 4,1 % (0,8 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Celkovo boli reakcie v mieste podania injekcie mierne; žiadne neboli závažné.

V klinickej štúdii fázy III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 7 % (1,3 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala 400 mg subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala 400 mg guselkumabu subkutánne ako

indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna; žiadne neboli závažné.

Imunogenicita

Imunogenicita guselkumabu bola hodnotená pomocou citlivej a samotné liečivo tolerujúcej imunologickej skúšky.

V zlúčených analýzach štúdií fázy II a fázy III u pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou sa za 52 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli u 5 % (n = 145) pacientov liečených guselkumabom. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 8 % (n = 12) protilátky, ktoré boli zaradené ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,4 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V zlúčených analýzach fázy III u pacientov so psoriázou sa za 264 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli približne u 15 % pacientov liečených guselkumabom. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 5 % protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,76 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu sa nespájali s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania injekcie.

V súhrnných analýzach fázy II a fázy III u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa približne u 12 % (n = 58) pacientov liečených guselkumabom do 56 týždňov vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 16 % (n = 9) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 2 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 24. týždňa u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení subkutánnou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

V zlúčených analýzach fázy II a fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou nasledovanou subkutánnym režimom udržiavacej dávky, sa približne u 5 % (n = 30) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 7 % (n = 2) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 0,3 % pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení subkutánnym indukčným a následne subkutánnym udržiavacím dávkovacím režimom, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z týchto pacientov malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

Pediatrická populácia

Ložisková psoriáza

Bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v štúdii fázy III kontrolovanej placebom a aktívnou látkou u pediatrických pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou. Táto klinická štúdia hodnotila bezpečnosť počas 52 týždňov u 120 pacientov vo veku od 6 do 17 rokov. Bezpečnostný profil subkutánnej injekcie guselkumabu s použitím 45 mg/0,45 ml naplneného pera alebo 100 mg naplnenej injekčnej striekačky u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov bol konzistentný s bezpečnostným profilom uvádzaným v štúdiách u dospelých s ložiskovou psoriázou (pozri časť 4.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu sa pri návšteve, na ktorej bola podaná jednorazová dávka, podávali intravenózne dávky guselkumabu do 1 200 mg, ako aj subkutánne dávky do 400 mg. V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa uňho neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC16.

Mechanizmus účinku

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecifickosťou a afinitou cez väzobné miesto pre antigén. IL-23 je cytokín, ktorý sa podieľa na zápalovej a imunitnej odpovedi. Tým, že guselkumab blokuje IL-23 a bráni mu vo väzbe na jeho receptor, inhibuje bunkovú signalizáciu závislú od IL-23 a uvoľňovanie prozápalových cytokínov.

Hladiny IL-23 sú v koži pacientov s ložiskovou psoriázou zvýšené. U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou sú hladiny IL-23 v tkanive hrubého čreva zvýšené. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím naruša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze, psoriatickej artritíde, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23.

Ukázalo sa, že myeloidné bunky exprimujúce Fc-gama receptor 1 (CD64) sú dominantným zdrojom IL-23 v zapálenom tkanive pri psoriáze, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe. Guselkumab preukázal *in vitro* blokovanie IL-23 a väzbu na CD64. Tieto výsledky naznačujú, že guselkumab je schopný neutralizovať IL-23 v bunkovom zdroji zápalu.

Farmakodynamické účinky

V štúdií fázy I viedla liečba guselkumabom k zníženej expresii génov cesty IL-23/Th17 a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií kožných lézií pacientov s ložiskovou psoriázou v 12. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. V rovnakej štúdií fázy I viedla v 12. týždni liečba guselkumabom k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy, vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek. Navyše boli v štúdiách fázy II a III s ložiskovou psoriázou pozorované znížené hladiny IL-17A, IL-17F a IL-22 v sére pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Tieto výsledky sú v súlade s klinickým prínosom pozorovaným pri liečbe ložiskovej psoriázy guselkumabom.

U pacientov so psoriatickou artritídou v štúdiách fázy III boli na začiatku liečby zvýšené hladiny proteínov akútnej fázy v sére vrátane C-reaktívneho proteínu, sérového amyloidu A a IL-6 a efektorových cytokínov lymfocytov Th17 IL-17A, IL-17F a IL-22. Guselkumab znížil hladiny týchto proteínov do 4 týždňov od začiatku liečby. Guselkumab ďalej znížil hladiny týchto proteínov do 24. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou a tiež s placebom.

U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou viedla liečba guselkumabom k poklesu zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu do 12. týždňa indukčnej liečby, ktorý sa udržal počas jedného roka udržiavacej liečby. Hladiny sérových proteínov IL-17A, IL-22 a IFN γ sa znížili už v 4. týždni a ďalej klesali až do 12. týždňa indukčnej liečby.

Guselkumab znížil aj hladiny RNA IL-17A, IL-22 a IFN γ z biopsie sliznice hrubého čreva v 12. týždni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ložisková psoriáza

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola hodnotená v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách fázy III s dospelými pacientmi so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu.

VOYAGE 1 a VOYAGE 2

Dve štúdie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2) hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom a adalimumabom u 1 829 dospelých pacientov. Pacienti randomizovaní na guselkumab (n=825) dostali 100 mg v 0. a 4. týždni, a potom každých 8 týždňov až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 20. týždňa (VOYAGE 2). Pacienti randomizovaní na adalimumab (n=582) dostali 80 mg v 0. týždni a 40 mg v 1. týždni, po čom nasledovalo 40 mg každý druhý týždeň až do 48. týždňa (VOYAGE 1) a do 23. týždňa (VOYAGE 2). V oboch štúdiách, pacienti randomizovaní na placebo (n=422) dostali guselkumab 100 mg v 16. a 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. V otvorenej štúdii VOYAGE 1 začali všetci pacienti vrátane pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni dostávať v 52. týždni guselkumab každých 8 týždňov (q8w). V štúdii VOYAGE 2 pacienti randomizovaní na guselkumab v 0. týždni, ktorí boli v 28. týždni respondérmi podľa Psoriasis Area and Severity Index (PASI) s hodnotou 90, boli randomizovaní buď na pokračovanie v liečbe guselkumabom každých 8 týždňov (udržiavacia liečba) alebo dostali placebo (ukončenie liečby). Pacienti, ktorí ukončili liečbu, začali znovu používať guselkumab (s dávkou v čase opätovného začiatku liečby, o 4 týždne neskôr a potom každých 8 týždňov), keď zaznamenali aspoň 50 % stratu zlepšenia PASI, ktoré dosiahli v 28. týždni. Pacienti randomizovaní na adalimumab v 0. týždni, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90, dostali guselkumab v 28., 32. týždni a potom každých 8 týždňov. V štúdii VOYAGE 2 začali všetci pacienti dostávať v 76. týždni odslepený guselkumab každých 8 týždňov.

Východiskové charakteristiky ochorenia boli zhodné v skúšaných populáciách vo VOYAGE 1 a 2 s mediánom povrchu tela (BSA) 22 % a 24 %, mediánom východiskového PASI skóre 19 v oboch štúdiách, mediánom východiskového skóre dermatologického indexu kvality života (DLQI) 14 a 14,5, východiskovým skóre celkového hodnotenia skúšajúcim lekárom (*investigator global assessment*, IGA) s hodnotou závažné u 25 % a 23 % pacientov a anamnézou psoriatickej artritídy u 19 % a 18 % pacientov, v tomto poradí.

Spomedzi všetkých pacientov zaradených do VOYAGE 1 a 2, 32 % a 29 % nebolo doposiaľ liečených ani konvenčnou systémovou, ani biologickou liečbou, 54 % a 57 % bolo predtým liečených fototerapiou a 62 % a 64 % bolo predtým liečených konvenčnou systémovou liečbou, v tomto poradí. V oboch štúdiách bolo 21 % predtým liečených biologickou liečbou, vrátane 11 %, ktorí dostali najmenej jednu látku proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF α), a približne 10 %, ktorí dostali látku proti IL-12/IL-23.

Účinnosť guselkumabu bola hodnotená s ohľadom na celkové postihnutie kože, lokalitu ochorenia (koža na temene, ruky a nohy a nechty), kvalitu života a výsledky hlásené pacientom. Koprímárne cieľové ukazovatele vo VOYAGE 1 a 2 boli podiel pacientov, ktorí v 16. týždni v porovnaní s placebom dosiahli skóre IGA čisté alebo minimálne (IGA 0/1) a odpoveď PASI 90 (pozri Tabuľku 3).

Celkové postihnutie kože

Liečba guselkumabom viedla k významným zlepšeniam v meradlách aktivity ochorenia v porovnaní s placebom a adalimumabom v 16. týždni a v porovnaní s adalimumabom v 24. a 48. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti pre primárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele sú uvedené nižšie v Tabuľke 3.

Tabuľka 3: Súhrn klinických odpovedí vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

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

^b p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

^c p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na koprímárne cieľové ukazovatele.

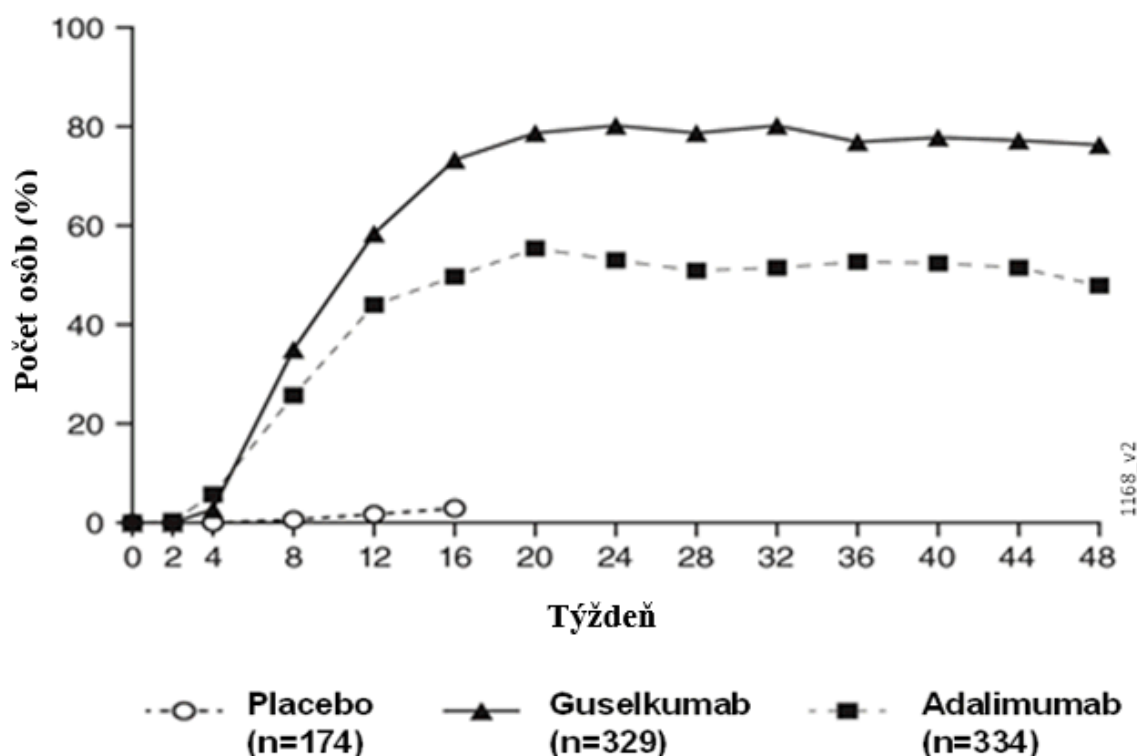
^d porovnanie guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a adalimumabu.

Odpoveď v čase

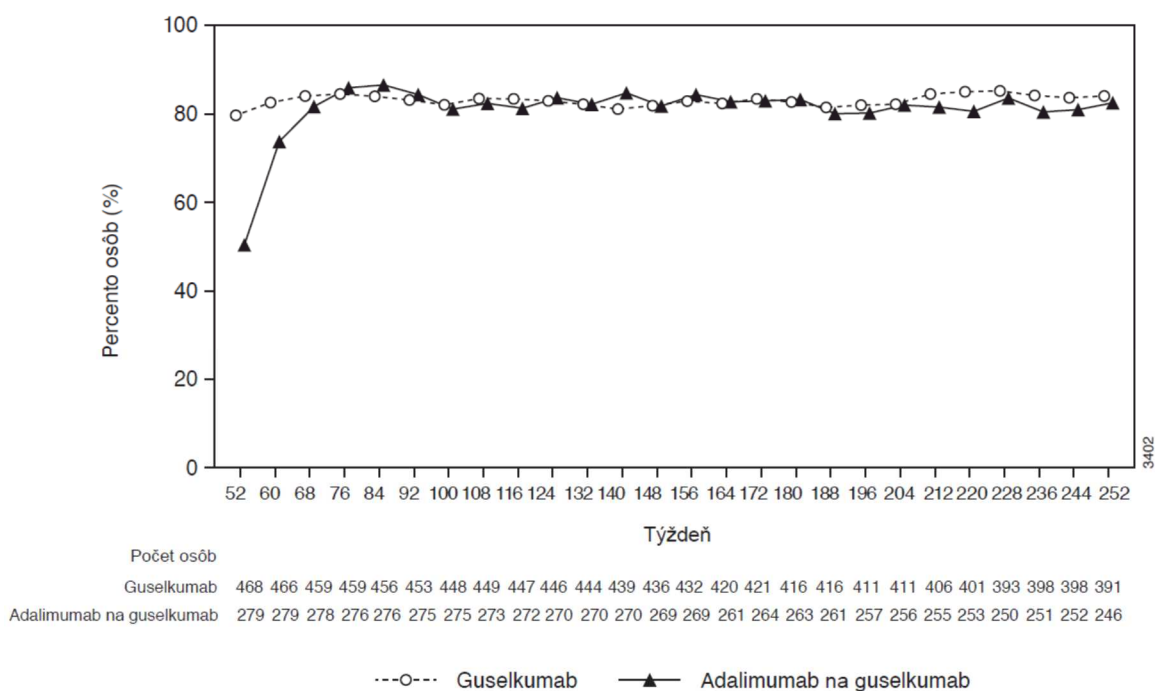
Guselkumab preukázal rýchly nástup účinnosti s významne vyšším percentom zlepšenia PASI v porovnaní s placebom už v 2. týždni ($p < 0,001$). Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, bolo od 8. týždňa numericky vyššie pri guselkumabe ako pri adalimumabe, rozdiel dosiahol maximum okolo 20. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a udržal sa do 48. týždňa (VOYAGE 1) (pozri Obrázok 1).

Obrázok 1: Percento pacientov, ktorí dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (pacienti randomizovaní v 0. týždni) vo VOYAGE 1



V štúdiu VOYAGE 1 bola u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, miera odpovede PASI 90 udržiavaná od 52. týždňa do 252. týždňa. U pacientov randomizovaných na adalimumab v 0. týždni, ktorí boli prevedení na guselkumab v 52. týždni, sa miera odpovede PASI 90 zvýšila od 52. do 76. týždňa a potom bola udržiavaná do 252. týždňa (pozri Obrázok 2).

Obrázok 2: Percento pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90 podľa návštev v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1



Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu bola preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť, umiestnenie ložísk, závažnosť východiskového PASI, súbežnú psoriatickú artritídu a predchádzajúcu biologickú liečbu. Guselkumab bol účinný u pacientov, ktorí neboli predtým liečení konvenčnou systémovou liečbou, biologickou liečbou a u pacientov, ktorí boli liečení biologickou liečbou.

Vo VOYAGE 2, 88,6 % pacientov, ktorí dostali udržiavaciu liečbu guselkumabom, boli v 48. týždni respondérmi PASI 90 v porovnaní s 36,8 % pacientov, u ktorých bola liečba ukončená v 28. týždni ($p < 0,001$). Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 4 týždne po ukončení liečby guselkumabom s mediánom doby do straty odpovede PASI 90 približne 15 týždňov. Spomedzi pacientov, ktorí ukončili liečbu a následne znovu začali liečbu guselkumabom, 80 % znovu získalo odpoveď PASI 90, keď boli hodnotení 20 týždňov po začiatku opätovnej liečby.

Vo VOYAGE 2, spomedzi 112 pacientov randomizovaných na adalimumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 66 % dosiahlo odpoveď PASI 90 po 20 týždňoch a 76 % po 44 týždňoch liečby guselkumabom. Navyše spomedzi 95 pacientov randomizovaných na guselkumab, ktorým sa nepodarilo dosiahnuť odpoveď PASI 90 v 28. týždni, 36 % dosiahlo odpoveď PASI 90 pri ďalších 20 týždňoch a 41 % pri ďalších 44 týždňoch kontinuálnej liečby guselkumabom. U pacientov, ktorí prešli z adalimumabu na guselkumab, neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Lokalita ochorenia

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni pozorované významné zlepšenia psoriázy na koži na temene, rukách a nohách a na nechtoch (merané pomocou Scalp-specific Investigator Global Assessment [ss-IGA], Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet [hf-PGA], Fingernail Physician's Global Assessment [f-PGA] a Nail Psoriasis Severity Index [NAPSI], v tomto poradí u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo ($p < 0,001$, Tabuľka 4). Guselkumab preukázal superioritu v porovnaní s adalimumabom pri psoriáze na temene a na rukách a nohách v 24. týždni (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždni (VOYAGE 1) ($p \leq 0,001$, okrem psoriázy na rukách a nohách v 24. týždni [VOYAGE 2] a 48. týždni [VOYAGE 1], $p < 0,05$).

Tabuľka 4: Súhrn odpovedí lokality ochorenia vo VOYAGE 1 a 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 (%)						
16. týždeň	21 (14,5)	231 (83,4) ^c	201 (70,3) ^d	22 (10,9)	329 (80,6) ^c	130 (67,0) ^d
hf-PGA (N)^a	43	90	95	63	114	56
hf-PGA 0/1 ^b , n (%)						
16. týždeň	6 (14,0)	66 (73,3) ^c	53 (55,8) ^d	9 (14,3)	88 (77,2) ^c	40 (71,4) ^d
f-PGA (N)^a	88	174	173	123	246	124
f-PGA 0/1, n (%)						
16. týždeň	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
Percento zlepšenia, priemer (SD)						
16. týždeň	-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 Zahŕňa len pacientov s východiskovými skóre ss-IGA, f-PGA, hf-PGA ≥ 2 alebo východiskovým skóre NAPSI > 0 .

^b Zahŕňa len pacientov, ktorí dosiahli zlepšenie oproti východiskovej hodnote ≥ 2 stupne ss-IGA a/alebo hf-PGA.

^c $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavný sekundárny cieľový ukazovateľ.

^d porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^e $p < 0,001$ pre porovnanie guselkumabu a placeba.

Kvalita života súvisiaca so zdravím/Výsledky hlásené pacientom

Vo VOYAGE 1 a 2 boli v 16. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo pozorované významne väčšie zlepšenia kvality života súvisiacej so zdravím merané pomocou Dermatology Life Quality Index (DLQI) a zlepšenia pacientom hlásených príznakov psoriázy (svrbenie, bolesť, pálenie, pichanie a napnutie kože) a prejavov psoriázy (suchá, popraskaná, šupinatá, opadávajúca alebo olupujúca sa, sčervenaná a krvácajúca koža) meraných pomocou Psoriasis

Symptoms and Signs Diary (PSSD) (Tabuľka 5). Prejavy zlepšenia výsledkov hlásených pacientom sa udržali do 24. týždňa (VOYAGE 1 a 2) a 48. týždňa (VOYAGE 1). V štúdiu VOYAGE 1 sa u pacientov, ktorí dostávali kontinuálnu liečbu guselkumabom, tieto zlepšenia udržali v otvorenej fáze do 252. týždňa (Tabuľka 6).

Tabuľka 5: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v 16. týždni vo VOYAGE 1 a VOYAGE 2

	VOYAGE 1			VOYAGE 2		
	Placebo	guselkumab	adalimumab	Placebo	guselkumab	adalimumab
DLQI , pacienti s východiskovým skóre	170	322	328	248	495	247
Zmena oproti východiskovej hodnote, priemer (štandardná odchýlka)						
16. týždeň	-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 skóre príznakov , pacienti s východiskovým skóre > 0	129	248	273	198	410	200
Skóre príznakov = 0, n (%)						
16. týždeň	1 (0,8)	67 (27,0) ^a	45 (16,5) ^b	0	112 (27,3) ^a	30 (15,0) ^b
PSSD skóre prejavov , pacienti s východiskovým skóre > 0	129	248	274	198	411	201
Skóre prejavov = 0, n (%)						
16. týždeň	0	50 (20,2) ^a	32 (11,7) ^b	0	86 (20,9) ^a	21 (10,4) ^b

^a p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placeba.

^b porovnania guselkumabu a adalimumabu sa neurobili.

^c p < 0,001 pre porovnanie guselkumabu a placeba s ohľadom na hlavné sekundárne cieľové ukazovatele.

Tabuľka 6: Súhrn výsledkov hlásených pacientom v otvorenej fáze štúdie VOYAGE 1

	guselkumab			adalimumab - guselkumab		
	76. týždeň	156. týždeň	252. týždeň	76. týždeň	156. týždeň	252. týždeň
DLQI skóre > 1 v úvode, n	445	420	374	264	255	235
Pacienti s DLQI 0/1	337 (75,7 %)	308 (73,3 %)	272 (72,7 %)	198 (75,0 %)	190 (74,5 %)	174 (74,0 %)
PSSD skóre príznakov , pacienti s východiskovým skóre > 0	347	327	297	227	218	200
Skóre príznakov = 0, n (%)	136 (39,2 %)	130 (39,8 %)	126 (42,4 %)	99 (43,6 %)	96 (44,0 %)	96 (48,0 %)
PSSD skóre prejavov , pacienti s východiskovým skóre > 0	347	327	297	228	219	201
Skóre prejavov = 0, n (%)	102 (29,4 %)	94 (28,7 %)	98 (33,0 %)	71 (31,1 %)	69 (31,5 %)	76 (37,8 %)

Vo VOYAGE 2 zaznamenali v 16. týždni pacienti liečení guselkumabom v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo významne väčšie zlepšenie oproti východiskovému stavu kvality života súvisiacej so zdravím, úzkosti a depresie a meradiel pracovného obmedzenia, meraných pomocou 36-bodového zdravotného dotazníka (SF-36, z angl. Short Form), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) a Work Limitations Questionnaire (WLQ), v tomto poradí. U pacientov

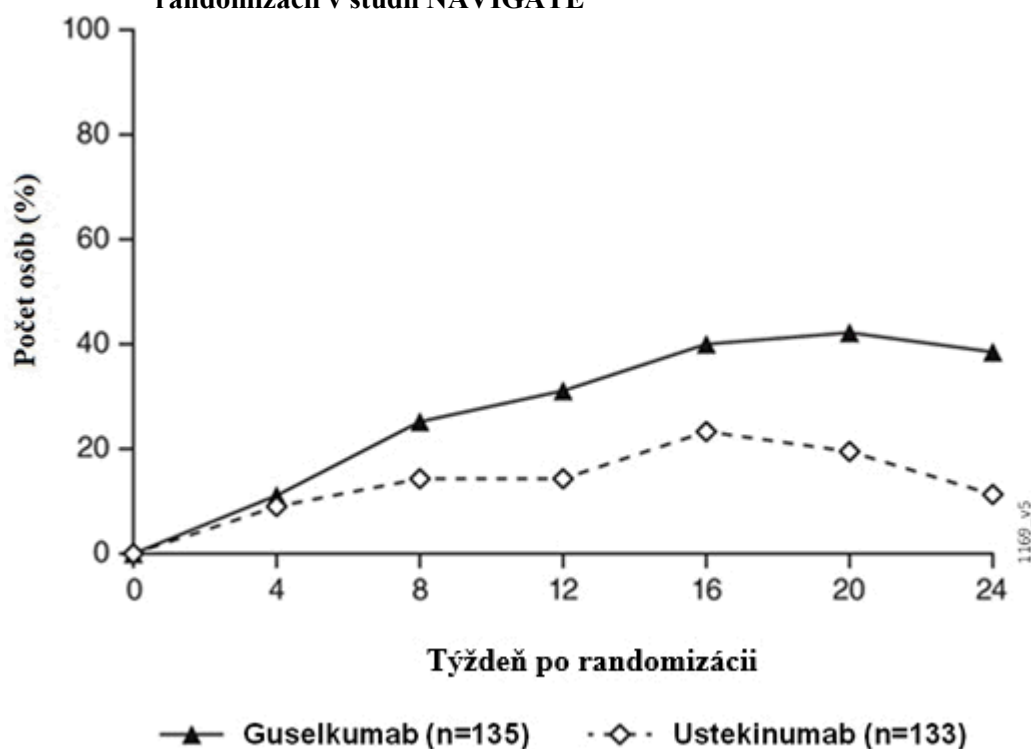
randomizovaných na udržiavaciu liečbu v 28. týždni sa zlepšenia SF-36, HADS a WLQ udržali do 48. týždňa a v otvorenej fáze do 252. týždňa.

NAVIGATE

Štúdia NAVIGATE hodnotila účinnosť guselkumabu u pacientov, ktorí v 16. týždni neodpovedali dostatočne (t. j. pacienti, ktorí nedosiahli odpoveď „čistú“ alebo „minimálnu“ definovanú ako IGA ≥ 2) na ustekinumab. Všetci pacienti (N = 871) dostali v 0. a 4. týždni v otvorenej fáze ustekinumab (45 mg $\leq$ 100 kg a 90 mg $>$ 100 kg). V 16. týždni boli 268 pacienti so skóre IGA ≥ 2 randomizovaní buď na pokračovanie liečby ustekinumabom (N = 133) každých 12 týždňov alebo na začatie liečby guselkumabom (N = 135) v 16., 20. týždni, a potom každých 8 týždňov. Východiskové charakteristiky boli u randomizovaných pacientov podobné ako charakteristiky pozorované vo VOYAGE 1 a 2.

Po randomizácii bol primárnym cieľovým ukazovateľom počet návštev po randomizácii medzi 12. a 24. týždňom, pri ktorých pacienti dosiahli skóre IGA 0/1 a zaznamenali zlepšenie ≥ 2 stupne. Pacienti boli vyšetřovaní v štvortýždňových intervaloch, celkovo pri štyroch návštevách. Spomedzi pacientov, ktorí neodpovedali dostatočne na ustekinumab v čase randomizácie, bolo významne väčšie zlepšenie účinnosti pozorované u pacientov, ktorí prešli na liečbu guselkumabom v porovnaní s pacientmi, ktorí boli naďalej liečení ustekinumabom. V období medzi 12. a 24. týždňom po randomizácii dosiahli pacienti s guselkumabom skóre IGA 0/1 so zlepšením ≥ 2 stupne dvakrát častejšie ako pacienti s ustekinumabom (priemer 1,5 oproti 0,7 návštevy, v tomto poradí, $p < 0,001$). Navyše, 12 týždňov po randomizácii dosiahol väčší podiel pacientov s guselkumabom v porovnaní s pacientmi s ustekinumabom skóre IGA 0/1 a zlepšenie ≥ 2 stupne (31,1 % oproti 14,3 %, v tomto poradí; $p = 0,001$) a odpoveď PASI 90 (48 % oproti 23 %, v tomto poradí, $p < 0,001$). Rozdiely v mierach odpovede medzi pacientmi liečenými guselkumabom a ustekinumabom boli zaznamenané už 4 týždne po randomizácii (11,1 % a 9,0 %, v tomto poradí) a maximum dosiahli 24 týždňov po randomizácii (pozri Obrázok 3). U pacientov, ktorí prešli z ustekinumabu na guselkumab neboli pozorované žiadne nové bezpečnostné zistenia.

Obrázok 3: Percento pacientov, ktorí dosiahli skóre IGA čisté (0) alebo minimálne (1) a zlepšenie IGA minimálne o 2 stupne od 0. do 24. týždňa, podľa návštevy po randomizácii v štúdii NAVIGATE



ECLIPSE

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní so sekukinumabom sa hodnotili tiež v dvojito zaslepenej štúdii. Pacienti boli randomizovaní na podávanie guselkumabu (n = 534; 100 mg v 0.

a 4. týždni a potom každých 8 týždňov) alebo sekukinumabu (n = 514; 300 mg v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni a potom každé 4 týždne). V oboch liečebných skupinách bola posledná dávka podaná v 44. týždni.

Východiskové charakteristiky ochorenia zodpovedali populácii so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou s mediánom BSA 20 %, mediánom PASI skóre 18 a skóre IGA s hodnotou závažné u 24 % pacientov.

Guselkumab preukázal superioritu nad sekukinumabom pri meraní primárneho cieľového ukazovateľa odpoveď PASI 90 v 48. týždni (84,5 % oproti 70,0 %, $p < 0,001$). Porovnávacie miery odpovede PASI sú uvedené v Tabuľke 7.

Tabuľka 7: Miery odpovede PASI v ECLIPSE

	Počet pacientov (%)	
	guselkumab (n = 534)	sekukinumab (n = 514)
Primárny cieľový ukazovateľ odpoveď PASI 90 v 48. týždni	451 (84,5 %) ^a	360 (70,0 %)
Významné sekundárne cieľové ukazovatele odpoveď PASI 75 v oboch 12. aj 48. týždni	452 (84,6 %) ^b	412 (80,2 %)
odpoveď PASI 75 v 12. týždni	477 (89,3 %) ^c	471 (91,6 %)
odpoveď PASI 90 v 12. týždni	369 (69,1 %) ^c	391 (76,1 %)
odpoveď PASI 100 v 48. týždni	311 (58,2 %) ^c	249 (48,4 %)

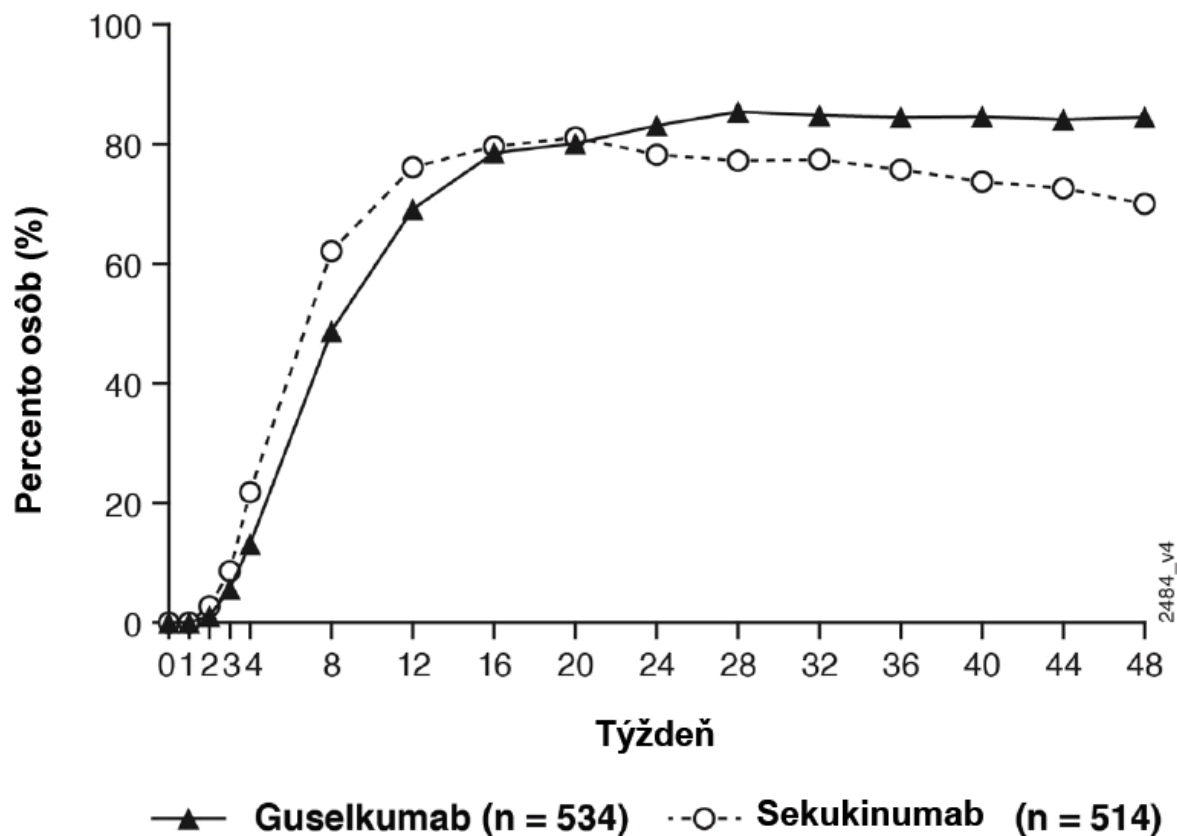
^a $p < 0,001$ pre superioritu

^b $p < 0,001$ pre non-inferioritu, $p = 0,062$ pre superioritu

^c formálne štatistické testovanie sa neuskutočnilo

Miery odpovede PASI 90 do 48. týždňa pre guselkumab a sekukinumab sú uvedené na Obrázku 4.

Obrázok 4: Percento pacientov, ktorí dosiahli podľa návštev odpoveď PASI 90 do 48. týždňa (pacienti randomizovaní v 0. týždni) v ECLIPSE



Psoriatická artritída (PsA)

Preukázalo sa, že guselkumab zlepšuje prejavy a príznaky, fyzickú funkciu a kvalitu života súvisiacu so zdravím a znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u dospelých pacientov s aktívnou PsA.

DISCOVER 1 a DISCOVER 2

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie fázy III (DISCOVER 1 a DISCOVER 2) hodnotili účinnosť a bezpečnosť guselkumabu v porovnaní s placebom u dospelých pacientov s aktívnou PsA (≥ 3 opuchnuté a ≥ 3 bolestivé kĺby a hladina C-reaktívneho proteínu (CRP) $\geq 0,3$ mg/dl v štúdiu DISCOVER 1 a ≥ 5 opuchnutých a ≥ 5 bolestivých kĺbov a hladina CRP $\geq 0,6$ mg/dl v štúdiu DISCOVER 2) napriek liečbe konvenčnými syntetickými (cs)DMARD, apremilastom alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID). Pacienti v týchto štúdiách mali diagnózu PsA založenú na Klasifikačných kritériách pre psoriatickú artritídu [Classification criteria for Psoriatic Arthritis, CASPAR]) s mediánom trvania 4 roky. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s rôznymi podtypmi PsA vrátane polyartikulárnej artritídy bez reumatoidných uzlíkov (40 %), spondylitídy s periférnou artritídou (30 %), asymetrickej periférnej artritídy (23 %), distálneho interfalangeálneho postihnutia (7 %) a arthritis mutilans (1 %). Viac ako 65 % pacientov malo na začiatku štúdie entezitídu, viac ako 42 % malo daktylitídu a viac ako 75 % malo psoriatické postihnutie kože ≥ 3 % BSA. Štúdie DISCOVER 1 a DISCOVER 2 hodnotili 381, respektíve 739 pacientov, ktorí dostávali liečbu guselkumabom 100 mg v 0. a 4. týždni, po ktorej nasledovalo podávanie guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov (q8w) alebo q4w alebo placebo. V 24. týždni pacienti s placebom v oboch štúdiách prešli na guselkumab 100 mg q4w. Približne 58 % pacientov v oboch štúdiách pokračovalo v stabilných dávkach MTX (≤ 25 mg/týždeň).

V oboch štúdiách viac ako 90 % pacientov dostávalo v minulosti csDMARD. V štúdiu DISCOVER 1 dostávalo 31 % pacientov v minulosti anti-TNF α liečbu. V štúdiu DISCOVER 2 boli všetci pacienti bez predchádzajúcej biologickej liečby.

Prejavy a príznaky

Liečba guselkumabom viedla v 24. týždni k významnému zlepšeniu hodnôt aktivity ochorenia v porovnaní s placebom. Primárnym cieľovým ukazovateľom v obidvoch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 24. týždni dosiahli odpoveď podľa kritérií American College of Rheumatology (ACR) 20. Hlavné výsledky účinnosti sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Klinická odpoveď v štúdiách DISCOVER 1 a DISCOVER 2

Tabuľka 6: Kľúčové odpovede v štádiu DISCOVER 1 a DISCOVER 2						
	Placebo (n = 126)	DISCOVER 1		Placebo (n = 246)	DISCOVER 2	
		guselkumab 100 mg q8w (n = 127)	guselkumab 100 mg q4w (n = 128)		guselkumab 100 mg q8w (n = 248)	guselkumab 100 mg q4w (n = 245)
Odpoveď ACR 20						
16. týždeň	25,4 %	52,0 % ^b	60,2 % ^b	33,7 %	55,2 % ^g	55,9 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	26,7 (15,3; 38,1)	34,8 (23,5; 46,0)	-	21,5 (13,1; 30,0)	22,2 (13,7; 30,7)
24. týždeň	22,2 %	52,0 % ^a	59,4 % ^a	32,9 %	64,1 % ^a	63,7 % ^a
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	29,8 (18,6; 41,1)	37,1 (26,1; 48,2)	-	31,2 (22,9; 39,5)	30,8 (22,4; 39,1)
Odpoveď ACR 50						
16. týždeň	12,7 %	22,8 % ^d	26,6 % ^c	9,3 %	28,6 % ^g	20,8 % ^c
Rozdiel oproti placebu (95 % IS)	-	10,2 (1,0; 19,3)	13,9 (4,4; 23,4)	-	19,3 (12,6; 25,9)	11,5 (5,2; 17,7)
24. týždeň	8,7 %	29,9 % ^b	35,9 % ^b	14,2 %	31,5 % ^g	33,1 % ^c

Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	21,4 (12,1; 30,7)	27,2 (17,6; 36,8)	-	17,2 (10,0; 24,4)	18,8 (11,5; 26,1)
Odpoveď ACR 70						
24. týždeň	5,6 %	11,8 % ^d	20,3 % ^b	4,1 %	18,5 % ^g	13,1 % ^c
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	6,4 (-0,3; 13,1)	14,8 (6,9; 22,7)	-	14,5 (9,1; 19,9)	9,0 (4,1; 13,8)
Zmena LSMeanⁱ DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote						
24. týždeň ^c	-0,70	-1,43 ^b	-1,61 ^b	-0,97	-1,59 ^b	-1,62 ^b
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	-0,73 (-0,98; -0,48)	-0,91 (-1,16; -0,66)	-	-0,61 (-0,80; -0,43)	-0,65 (-0,83; -0,47)
Minimálna aktivita ochorenia						
24. týždeň	11,1 %	22,8 % ^f	30,5 % ^e	6,1 %	25,0 % ^e	18,8 % ^e
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	11,9 (2,9; 20,9)	19,3 (9,7; 28,9)	-	18,9 (12,8; 25,0)	12,7 (7,0; 18,4)
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2						
	n = 78	n = 82	n = 89	n = 183	n = 176	n = 184
Odpoveď IGA^h						
24. týždeň	15,4 %	57,3 % ^b	75,3 % ^b	19,1 %	70,5 % ^b	68,5 % ^b
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	42,0 (28,9; 55,1)	60,0 (48,3; 71,8)	-	50,9 (42,2; 59,7)	49,8 (41,2; 58,4)
Odpoveď PASI 90						
16. týždeň	10,3 %	45,1 % ^e	52,8 % ^e	8,2 %	55,1 % ^e	53,8 % ^e
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	34,9 (22,2; 47,6)	42,6 (30,5; 54,8)	-	46,6 (38,4; 54,8)	45,6 (37,6; 53,6)
24. týždeň	11,5 %	50,0 % ^e	62,9 % ^e	9,8 %	68,8 % ^e	60,9 % ^e
Rozdiel oproti placebo (95 % IS)	-	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 (primárny cieľový ukazovateľ)

^b p < 0,001 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^c p = 0,006 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^d štatisticky nevýznamné p = 0,086 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^e Nominálna hodnota p < 0,001

^f Nominálna hodnota p = 0,012

^g formálne netestované v hierarchickom postupe testovania, nominálna hodnota p < 0,001 (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ)

^h definovaná ako odpoveď IGA 0 (čisté) alebo 1 (minimálne) a zníženie ≥ 2 stupne oproti východiskovej hodnote v skóre psoriázy IGA

ⁱ Zmena LSMean = zmena priemeru najmenších štvorcov

Klinická odpoveď sa v štúdiách DISCOVER 1 a DISCOVER 2 udržala až do 52. týždňa podľa hodnotenia na základe miery odpovede ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), minimálnej aktivity ochorenia, IGA a PASI 90 (pozri tabuľku 9).

Tabuľka 9: Klinická odpoveď v štúdiách DISCOVER 1 a DISCOVER 2 v 52. týždni^a

	DISCOVER 1		DISCOVER 2	
	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20				
N ^b	112	124	234	228
% odpovede	67,9 %	75,8 %	79,1 %	75,9 %

ACR 50				
N ^b	113	124	234	228
% odpovede	43,4 %	55,6 %	51,3 %	49,1 %
ACR 70				
N ^b	114	124	234	228
% odpovede	28,9 %	29,8 %	29,5 %	28,1 %
Zmena DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote				
N ^c	112	123	234	227
Priemer (SD)	-2,03 (1,250)	-1,99 (1,062)	-2,08 (1,121)	-2,11 (1,128)
Minimálna aktivita ochorenia				
N ^b	112	124	234	228
% odpovede	33,9 %	40,3 %	32,9 %	36,8 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 vo východiskovom stave				
Odpoveď IGA				
N ^b	75	88	170	173
% odpovede	69,3 %	83,0 %	77,1 %	84,4 %
PASI 90				
N ^b	75	88	170	173
% odpovede	66,7 %	76,1 %	77,1 %	81,5 %

^a Po 24. týždni nebola skupina s placebom.

^b Hodnotiteľní pacienti so zistenou odpoveďou.

^c U pacientov sa pozorovala zmena oproti východiskovému stavu.

Klinická odpoveď sa v štúdi DISCOVER 2 udržala až do 100. týždňa podľa hodnotenia na základe miery odpovede ACR 20/50/70, DAS 28 (CRP), minimálnej aktivity ochorenia, IGA a PASI 90 (pozri tabuľku 10).

Tabuľka 10: Klinická odpoveď v štúdi DISCOVER 2 v 100. týždni^a

	guselkumab 100 mg q8w	guselkumab 100 mg q4w
ACR 20		
N ^b	223	219
% odpovede	82,1 %	84,9 %
ACR 50		
N ^b	224	220
% odpovede	60,7 %	62,3 %
ACR 70		
N ^b	224	220
% odpovede	39,3 %	38,6 %
Zmena DAS 28 (CRP) oproti východiskovej hodnote		
N ^c	223	219
Priemer (SD)	-2,37 (1,215)	-2,36 (1,120)
MDA		
N ^b	224	220
% odpovede	44,6 %	42,7 %
Pacienti s ≥ 3 % BSA a IGA ≥ 2 vo východiskovom stave		
Odpoveď IGA		
N ^b	165	170
% odpovede	76,4 %	82,4 %
PASI 90		
N ^b	164	170
% odpovede	75,0 %	80,0 %

^a Žiadna skupina s placebom po 24. týždni.

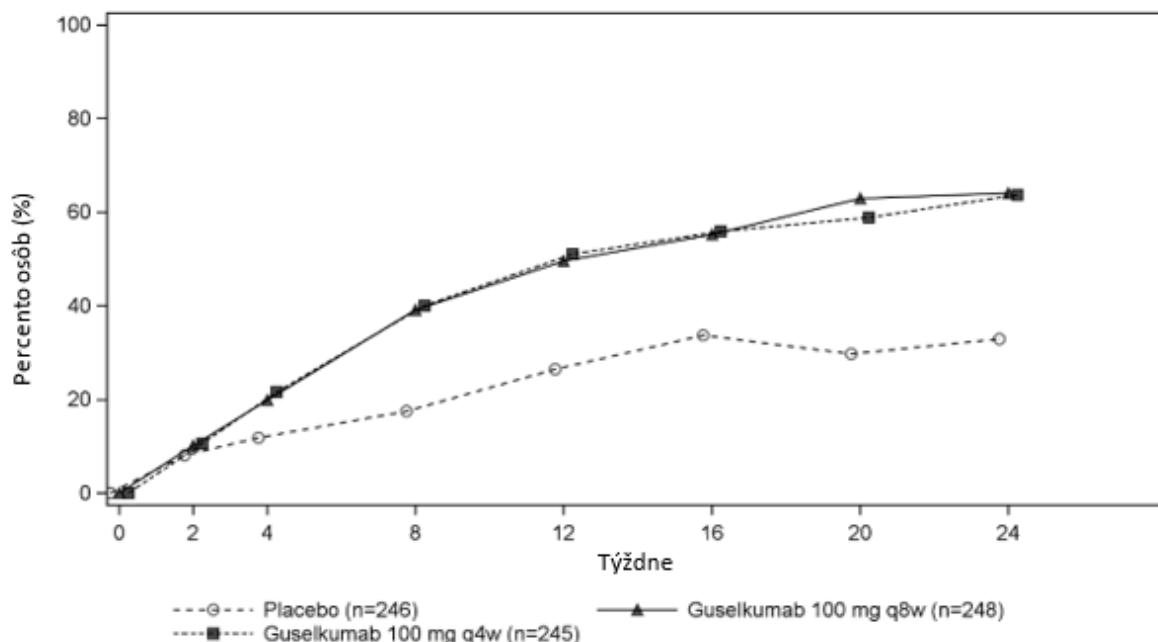
^b Hodnotiteľní pacienti so zistenou odpoveďou.

^c U pacientov sa pozorovala zmena oproti východiskovému stavu.

Odpoveď v priebehu času

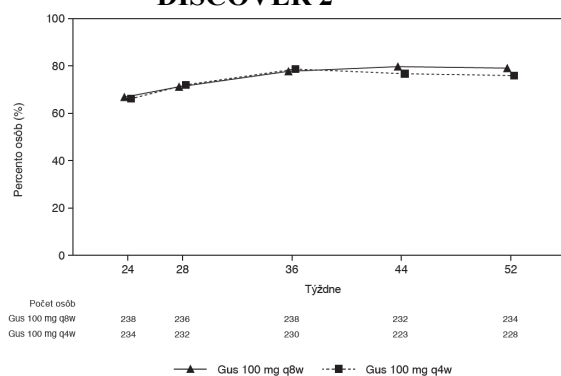
V štúdií DISCOVER 2 sa pozorovala vyššia odpoveď ACR 20 v oboch skupinách s guselkumabom v porovnaní s placebo už v 4. týždni a rozdiel v liečbe sa v priebehu času ďalej zvyšoval až do 24. týždňa (obrázok 5).

Obrázok 5: Odpoveď ACR 20 pri návštevách do 24. týždňa v štúdií DISCOVER 2

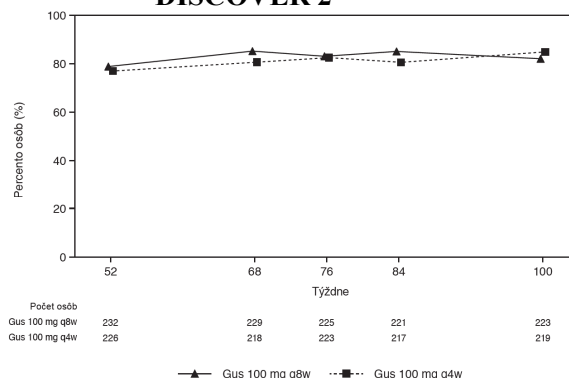


V štúdií DISCOVER 2 sa u pacientov, ktorí dostávali nepretržitú liečbu guselkumabom v 24. týždni, odpoveď ACR 20 udržala od 24. do 52. týždňa (pozri obrázok 6). U pacientov, ktorí dostávali nepretržitú liečbu guselkumabom v 52. týždni, sa odpoveď ACR 20 udržala od 52. do 100. týždňa (pozri obrázok 7).

Obrázok 6: Odpoveď ACR 20 pri návštevách od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 2



Obrázok 7: Odpoveď ACR 20 pri návštevách od 52. do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2



Odpovede pozorované v skupinách s guselkumabom boli podobné bez ohľadu na súbežné použitie csDMARD vrátane MTX (DISCOVER 1 a 2). Okrem toho vyšetrenie veku, pohlavia, rasy, telesnej hmotnosti a predchádzajúceho používania csDMARD (DISCOVER 1 a 2) a predchádzajúceho používania anti-TNF α (DISCOVER 1) neidentifikovalo rozdiely v odpovedi na guselkumab medzi týmito podskupinami.

V štúdiách DISCOVER 1 a 2 sa preukázali zlepšenia vo všetkých zložkách skóre ACR vrátane hodnotenia bolesti pacientom. V 24. týždni bol v oboch štúdiách podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď podľa modifikovaných kritérií odpovede na liečbu PsA (PsARC), väčší v skupinách

s guselkumabom v porovnaní s placebom. Odpovede PsARC sa udržali od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

Na základe zlúčených údajov zo štúdií DISCOVER 1 a 2 bola hodnotená daktylitída a enteazitída. V 24. týždni bol u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby daktylitídu, podiel pacientov s vyriešením problému s daktylitídou väčší v skupine s guselkumabom q8w (59,4 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a q4w (63,5 %, $p = 0,006$) v porovnaní s placebom (42,2 %). V 24. týždni bol u pacientov, ktorí mali na začiatku liečby enteazitídu, podiel pacientov s vyriešením problému s enteazitídou väčší v skupine s guselkumabom q8w (49,6 %, nominálna hodnota $p < 0,001$) a q4w (44,9 %, $p = 0,006$) v porovnaní s placebom (29,4 %). V 52. týždni sa udržali podiely pacientov s ústupom daktylitídy (81,2 % v skupine q8w a 80,4 % v skupine q4w) a s ústupom enteazitídy (62,7 % v skupine q8w a 60,9 % v skupine q4w). V štúdií DISCOVER 2 sa medzi pacientmi s daktylitídou a enteazitídou na začiatku liečby udržal v 100. týždni podiel pacientov s ústupom daktylitídy (91,1 % v skupine q8w a 82,9 % v skupine q4w) a s ústupom enteazitídy (77,5 % v skupine q8w a 67,7 % v skupine q4w).

V štúdií DISCOVER 1 a 2 sa u pacientov liečených guselkumabom, ktorí mali ako prvotný prejav spondylitídou s periférnou artritídou, preukázalo v 24. týždni väčšie zlepšenie indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) oproti východiskovej hodnote v porovnaní s placebom. Zlepšenie BASDAI sa udržalo od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

Rádiografická odpoveď

V štúdií DISCOVER 2 sa inhibícia progresie štrukturálneho poškodenia merala rádiograficky a bola vyjadrená ako priemerná zmena celkového modifikovaného skóre van der Heijde-Sharp (vdH-S) oproti východiskovej hodnote. V 24. týždni skupina s guselkumabom q4w preukázala štatisticky významne nižšiu rádiografickú progresiu a skupina s guselkumabom q8w vykazovala numericky nižšiu progresiu ako placebo (Tabuľka 11). Pozorovaný prínos pri dávkovacom režime guselkumabu q4w na inhibíciu rádiografickej progresie (t. j. menšia priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom modifikovanom skóre vdH-S v skupine q4w oproti placebo) bol najvýraznejší u pacientov s vysokou hodnotou C-reaktívneho proteínu aj s vysokým počtom kĺbov s eróziami na začiatku liečby.

Tabuľka 11: Zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote v 24. týždni štúdie DISCOVER 2

	N	Zmena LSMean ^c (95 % IS ^d) oproti východiskovému stavu v modifikovanom skóre vdH-S v 24. týždni
Placebo	246	0,95 (0,61; 1,29)
guselkumab 100 mg q8w	248	0,52 ^a (0,18; 0,86)
guselkumab 100 mg q4w	245	0,29 ^b (-0,05; 0,63)

^a štatisticky nevýznamné $p = 0,068$ (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ).

^b $p = 0,006$ (kľúčový sekundárny cieľový ukazovateľ).

^c zmena LSMean = zmena priemeru najmenších štvorcov.

^d IS = interval spoľahlivosti.

V 52. a v 100. týždni bola priemerná zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote podobná v skupinách s guselkumabom q8w a q4w (tabuľka 12).

Tabuľka 12: Zmena celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote v 52. a 100. týždni štúdie DISCOVER 2

	N ^a	Priemerná zmena (SD ^b) celkového modifikovaného skóre vdH-S oproti východiskovej hodnote
52. týždeň		
guselkumab 100 mg q8w	235	0,97 (3,623)
guselkumab 100 mg q4w	229	1,07 (3,843)

100. týždeň		
guselkumab 100 mg q8w	216	1,50 (4,393)
guselkumab 100 mg q4w	211	1,68 (7,018)

^a Hodnotiteľní pacienti zaznamenali zmenu v určenom časovom období

^b SD = štandardná odchýlka

Poznámka: žiadna skupina s placebom po 24. týždni

Fyzická funkcia a kvalita života súvisiaca so zdravím

V štúdií DISCOVER 1 a 2 sa u pacientov liečených guselkumabom preukázalo významné zlepšenie fyzickej funkcie ($p < 0,001$) v porovnaní s placebom pri hodnotení podľa dotazníka na posúdenie zdravotného stavu – index postihnutia (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI) v 24. týždni. Zlepšenia podľa HAQ-DI sa udržali od 24. do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

V 24. týždni bolo pozorované významne väčšie zlepšenie súhrnného skóre fyzickej zložky (Physical Component Summary, PCS) SF-36 oproti východiskovej hodnote u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom v štúdií DISCOVER 1 ($p < 0,001$ pre skupiny s oboma dávkami) a DISCOVER 2 ($p = 0,006$ pre skupinu s dávkou q4w). V 24. týždni sa v oboch štúdiách pozorovalo väčšie zvýšenie skóre funkčného hodnotenia chronickej choroby – vyčerpanosti (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) oproti východiskovému stavu u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. V štúdií DISCOVER 2 sa v 24. týždni pozorovalo väčšie zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím meranej dermatologickým indexom kvality života (Dermatology Life Quality Index, DLQI) u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Zlepšenia skóre SF-36 PCS, FACIT-F a DLQI sa udržali od 24. týždňa do 52. týždňa v štúdií DISCOVER 1 a do 100. týždňa v štúdií DISCOVER 2.

Ulcerózna kolitída

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III (štúdia intravenózne indukčnej liečby QUASAR, štúdia udržiavacej liečby QUASAR a štúdia subkutánnej indukčnej liečby ASTRO) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP), biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), inhibitor Janusovej kinázy (JAK) a/alebo modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1PRM), čo platí iba pre ASTRO. Okrem toho sa účinnosť a bezpečnosť guselkumabu hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy IIb na stanovenie indukčnej dávky (štúdia rozsahu indukčnej dávky QUASAR), do ktorej bola zaradená podobná populácia pacientov s ulceróznou kolitídou ako do štúdie indukčnej liečby fázy III.

Aktivita ochorenia sa hodnotila pomocou modifikovaného Mayo skóre (mMS), čo je 3-zložkové Mayo skóre (0 – 9), ktoré pozostáva zo súčtu nasledujúcich čiastkových skóre (0 až 3 pre každé čiastkové skóre): frekvencia stolice (z angl. stool frequency, SFS), rektálne krvácanie (z angl. rectal bleeding, RBS) a nálezy na centrálne kontrolovanej endoskopii (ES). Stredne ťažká až ťažká aktívna ulcerózna kolitída bola definovaná ako mMS medzi 5 a 9, RBS ≥ 1 a ES 2 (definované výrazným erytémom, chýbajúcou cievnou štruktúrou, krehkosťou a/alebo eróziami) alebo ES 3 (definované spontánnym krvácaním a ulceráciou).

Štúdia indukčnej liečby: QUASAR IS

V štúdií indukčnej liečby QUASAR IS boli pacienti randomizovaní v pomere 3:2, aby dostávali buď guselkumab 200 mg, alebo placebo intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Celkovo bolo hodnotených 701 pacientov. Na začiatku bol medián mMS 7, pričom 35,5 % pacientov malo východiskový mMS 5 až 6 a 64,5 % pacientov malo mMS 7 až 9 a 67,9 % pacientov malo východiskový ES 3. Medián veku bol 39 rokov (v rozmedzí od 18 do 79 rokov); 43,1 % tvorili ženy; 72,5 % belosi, 21,4 % Ázijci a 1 % černoši.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, MTX, 6-MP, AZA a/alebo perorálnych kortikosteroidov. Na začiatku liečby dostávalo 72,5 % pacientov aminosalicyláty, 20,8 % pacientov imunomodulátory (MTX, 6-MP alebo AZA) a 43,1 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba alebo inhibítory JAK neboli povolené.

U 49,1 % pacientov predtým zlyhala aspoň jedna biologická liečba a/alebo inhibítory JAK. U 87,5 % z týchto pacientov predtým zlyhal blokátor TNF, u 54,1 % zlyhal vedolizumab a u 18 % zlyhal inhibítory JAK a u 47,4 % zlyhala liečba dvoma alebo viacerými z týchto terapií. Celkovo 48,4 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK a 2,6 % pacientov bolo predtým liečených biologickým liekom alebo inhibítormi JAK, ale u nich nedošlo k zlyhaniu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná podľa mMS v 12. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 13).

V skupine liečenej guselkumabom bol v 12. týždni významne väčší podiel pacientov v klinickej remisii v porovnaní so skupinou s placebom.

Tabuľka 13: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni štúdie QUASAR IS

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenózna indukčná dávka ^a %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)
Klinická remisia^b			
Celková populácia	8 % (n = 280)	23 % (n = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	12 % (n = 137)	32 % (n = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatická remisia^f			
Celková populácia	21 % (n = 280)	50 % (n = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	26 % (n = 137)	60 % (n = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	14 % (n = 136)	38 % (n = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopické hojenie^g			
Celková populácia	11 % (n = 280)	27 % (n = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	17 % (n = 137)	38 % (n = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	5 % (n = 136)	15 % (n = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinická odpoveď^h			
Celková populácia	28 % (n = 280)	62 % (n = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	35 % (n = 137)	71 % (n = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	20 % (n = 136)	51 % (n = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologicko-endoskopické hojenie slizniceⁱ			
Celková populácia	8 % (n = 280)	24 % (n = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c

Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	11 % (n = 137)	33 % (n = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Odpoveď z hľadiska únavy^j			
Celková populácia	21 % (n = 280)	41 % (n = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	29 % (n = 137)	42 % (n = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	13 % (n = 136)	38 % (n = 208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisia podľa IBDQ^k			
Celková populácia	30 % (n = 280)	51 % (n = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	34 % (n = 137)	62 % (n = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	24 % (n = 136)	39 % (n = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg ako intravenózna indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^c $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy (upravený podľa stratifikačných faktorov: stav zlyhania biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK a súbežné užívanie kortikosteroidov na začiatku liečby).

^d Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom a 11 pacientov v skupine s guselkumabom absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy (JAK) pri ulceróznej kolitíde.

^f Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^g Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

^h Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie o ≥ 30 % a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

ⁱ Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v < 5 % krypt, neprítomnosť deštrukcie krypt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.

^j Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.

^k Celkové skóre v Dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .

Do štúdie QUASAR IS a štúdie rozsahu indukčnej dávky QUASAR bolo zaradených aj 48 pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4 vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 . U pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4 bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom, meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 12. týždni, zhodná s celkovou populáciou pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou.

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice sa u pacientov liečených guselkumabom pozorovalo už v 2. týždni a pokračovalo v znižovaní až do 12. týždňa.

Štúdia udržiavacej liečby: QUASAR MS

V štúdiu QUASAR MS sa hodnotilo 568 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu QUASAR IS, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. V štúdiu QUASAR MS boli títo pacienti randomizovaní na podávanie subkutánneho udržiavacieho režimu buď guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov, guselkumabu 200 mg každé 4 týždne, alebo placebo počas 44 týždňov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná na základe mMS v 44. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 44. týždni zahŕňali okrem iného symptomatickú remisiu,

endoskopické hojenie, klinickú remisiu bez kortikosteroidov, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 14).

V oboch skupinách liečených guselkumabom bol v 44. týždni v klinickej remisii významne väčší podiel pacientov v porovnaní s placebom.

Tabuľka 14: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 44. týždni štúdie QUASAR MS

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia^c					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	45 % (n = 188)	50 % (n = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	58 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Symptomatická remisia^h					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	70 % (n = 188)	69 % (n = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	46 % (n = 108)	74 % (n = 105)	76 % (n = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	24 % (n = 75)	65 % (n = 77)	60 % (n = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Klinická remisia bez kortikosteroidovⁱ					
Celková populácia ^d	18 % (n = 190)	45 % (n = 188)	49 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	7 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskopické hojenie^j					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	49 % (n = 188)	52 % (n = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	53 % (n = 105)	59 % (n = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	45 % (n = 77)	42 % (n = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)

Histologicko-endoskopické hojenie sliznice^k					
Celková populácia ^d	17 % (n = 190)	44 % (n = 188)	48 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %)°	30 % (21 %; 38 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	23 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	38 % (n = 77)	39 % (n = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)
Klinická odpoveď^l					
Celková populácia ^d	43 % (n = 190)	78 % (n = 188)	75 % (n = 190)	34 % (25 %; 43 %)°	31 % (21 %; 40 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	54 % (n = 108)	83 % (n = 105)	81 % (n = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	28 % (n = 75)	70 % (n = 77)	67 % (n = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Udržiavanie klinickej remisie v 44. týždni u pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po indukcii					
Celková populácia ^d	34 % (n = 59)	61 % (n = 66)	72 % (n = 69)	26 % (9 %; 43 %)° ^m	38 % (23 %; 54 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^r	34 % (n = 41)	65 % (n = 43)	79 % (n = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	27 % (n = 15)	60 % (n = 20)	56 % (n = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskopická normalizáciaⁿ					
Celková populácia ^d	15 % (n = 190)	35 % (n = 188)	34 % (n = 190)	18 % (10 %; 27 %)°	17 % (9 %; 25 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	20 % (n = 108)	38 % (n = 105)	42 % (n = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	31 % (n = 77)	24 % (n = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Odpoveď z hľadiska únavy^o					
Celková populácia ^d	29 % (n = 190)	51 % (n = 188)	43 % (n = 190)	20 % (11 %; 29 %)°	13 % (3 %; 22 %)° ^m
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	36 % (n = 108)	51 % (n = 105)	53 % (n = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	19 % (n = 75)	47 % (n = 77)	32 % (n = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)

Remisia podľa IBDQ^p					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	64 % (n = 188)	64 % (n = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	49 % (n = 108)	68 % (n = 105)	74 % (n = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	19 % (n = 75)	58 % (n = 77)	53 % (n = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

- ^a Guselkumab 100 mg ako subkutánna injekcia každých 8 týždňov po indukčnom režime.
- ^b Guselkumab 200 mg ako subkutánna injekcia každé 4 týždne po indukčnom režime.
- ^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).
- ^d Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie.
- ^f Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom, 6 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg a 6 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy [JAK] pri ulceróznej kolitide.
- ^h Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.
- ⁱ Nevyžadujú žiadnu liečbu kortikosteroidmi najmenej 8 týždňov pred 44. týždňom a zároveň spĺňajú kritériá klinickej remisie v 44. týždni.
- ^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.
- ^k Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v < 5 % krypt, neprítomnosť deštrukcie krypt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.
- ^l Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie o ≥ 30 % a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.
- ^m $p < 0,01$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie.
- ⁿ Endoskopické podskóre 0.
- ^o Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.
- ^p Celkové skóre v dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .
- ^q Pacienti, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^r Ďalší 3 pacienti v skupine s placebom, 3 pacienti v skupine s guselkumabom 100 mg a 3 pacienti v skupine s 200 mg absolvovali predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

V štúdiách QUASAR IS a QUASAR MS bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť a predchádzajúcu liečbu biologickou liečbou alebo inhibítorom JAK.

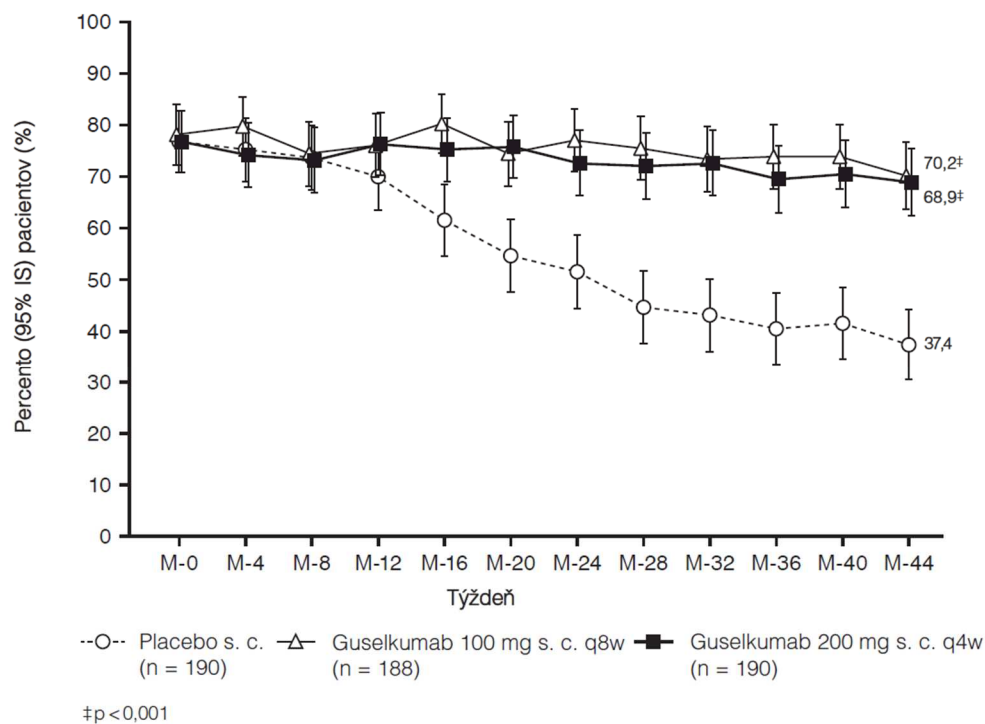
V štúdiu QUASAR MS mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z podávania guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s dávkovaním 100 mg subkutánne q8w. Klinicky významné číselné rozdiely > 15 % sa pozorovali medzi oboma skupinami dávok guselkumabu medzi pacientmi s hladinou CRP > 3 mg/l po ukončení indukčného dávkovania pre nasledujúce cieľové ukazovatele v 44. týždni: klinická remisia (48 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), udržanie klinickej remisie (88 % 200 mg q4w oproti 50 % 100 mg q8w), klinická remisia bez kortikosteroidov (46 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), endoskopické hojenie (52 % 200 mg q4w oproti 35 % 100 mg q8w) a histologicko-endoskopické hojenie sliznice (46 % 200 mg q4w oproti 29 % 100 mg q8w).

Do štúdie QUASAR MS bolo zaradených 31 pacientov s indukčnou východiskovou hodnotou mMS 4 vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 , ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu v štúdiu QUASAR IS alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. U týchto pacientov bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 44. týždni zhodná s celkovou populáciou.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdií QUASAR MS sa symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti indukčnej východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 udržala do 44. týždňa v oboch skupinách liečených guselkumabom, zatiaľ čo v skupine s placebom sa pozoroval pokles (obrázok 8):

Obrázok 8: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 44. týždňa v štúdií QUASAR MS



Pacienti s odpoveďou na predĺžení liečbu guselkumabom v 24. týždni

Pacienti liečení guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dostávali guselkumab 200 mg subkutánne v 12., 16. a 20. týždni. V štúdií QUASAR IS 66/120 (55 %) pacientov liečených guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dosiahlo klinickú odpoveď v 24. týždni. Pacienti s odpoveďou na guselkumab v 24. týždni vstúpili do štúdie QUASAR MS a dostávali guselkumab 200 mg subkutánne každé 4 týždne. V 44. týždni štúdie QUASAR MS si 83/123 (67 %) z týchto pacientov udržalo klinickú odpoveď a 37/123 (30 %) dosiahlo klinickú remisiu.

Opätovné dosiahnutie účinnosti po strate odpovede na guselkumab

Devätnásť pacientov dostávajúcich guselkumab 100 mg subkutánne q8w, u ktorých došlo k prvej strate odpovede (10 %) medzi 8. a 32. týždňom štúdie QUASAR MS, dostalo zaslepené dávkovanie guselkumabu s 200 mg guselkumabu subkutánne q4w a 11 z týchto pacientov (58 %) dosiahlo po 12 týždňoch symptomatickú odpoveď a 5 pacientov (26 %) dosiahlo symptomatickú remisiu.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologická remisia bola definovaná ako Geboesovo histologické skóre ≤ 2 B.0 (neprítomnosť neutrofilov v sliznici [lamina propria aj epitel], neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému). V štúdií QUASAR IS sa histologická remisia v 12. týždni dosiahla u 40 % pacientov liečených guselkumabom a u 19 % pacientov v skupine s placebom. V štúdií QUASAR MS sa histologická remisia v 44. týždni dosiahla u 59 % resp. 61 % pacientov liečených guselkumabom 100 mg subkutánne q8w resp. guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 27 % pacientov v skupine s placebom.

Normalizácia endoskopického vzhľadu sliznice bola definovaná ako ES 0. V štúdiu QUASAR IS sa endoskopická normalizácia v 12. týždni dosiahla u 15 % pacientov liečených guselkumabom a u 5 % pacientov v skupine s placebom.

Zložené histologicko-endoskopické výsledky sliznice

Kombinovanú symptomatickú remisiu, endoskopickú normalizáciu, histologickú remisiu a fekálny kalprotektín ≤ 250 mg/kg v 44. týždni dosiahol väčší podiel pacientov liečených guselkumabom 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (22 % a 28 % oproti 9 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V 12. týždni štúdie QUASAR IS sa u pacientov, ktorí dostávali guselkumab, preukázalo väčšie a klinicky významné zlepšenie oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom v kvalite života špecifickej pre zápalové ochorenie čriev (z angl. inflammatory bowel disease, IBD) hodnotenej podľa celkového skóre IBDQ a skóre všetkých domén IBDQ (črevné príznaky vrátane bolesti brucha a naliehavého nutkania na stolicu, systémové funkcie, emocionálne funkcie a sociálne funkcie). Tieto zlepšenia sa u pacientov liečených guselkumabom v štúdiu QUASAR MS udržali až do 44. týždňa.

Hospitalizácie súvisiace s ulceróznou kolitídou

Do 12. týždňa štúdie QUASAR IS bol nižší podiel pacientov v skupine s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom hospitalizovaný v súvislosti s ulceróznou kolitídou (1,9 %, 8/421 oproti 5,4 %, 15/280).

ASTRO

V štúdiu ASTRO boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 100 mg subkutánne každých 8 týždňov, alebo podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne každé 4 týždne, alebo podávanie placeba.

Celkovo bolo hodnotených 418 pacientov. Medián veku pacientov bol 40 rokov (v rozmedzí od 18 do 80 rokov); 38,8 % tvorili ženy; 64,6 % belosi, 28,9 % Ázijci a 3,1 % černosi.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, imunomodulátorov (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo perorálnych kortikosteroidov (maximálne 20 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu). Na začiatku liečby dostávalo 77,3 % pacientov aminosalicyláty, 20,1 % pacientov imunomodulátory a 32,8 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba, inhibítory JAK alebo S1PRM neboli povolené. Celkovo u 40,2 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, inhibítorom JAK a/alebo S1PRM, 58,1 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK alebo S1PRM a 1,7 % predtým dostávalo biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich nezlyhala.

V štúdiu ASTRO bola primárnym cieľovým ukazovateľom klinická remisia v 12. týždni definovaná podľa mMS. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď a histologické endoskopické hojenie sliznice (pozri tabuľku 15). Sekundárne cieľové ukazovatele v 24. týždni zahŕňali klinickú remisiu a endoskopické hojenie (pozri tabuľku 16).

Tabuľka 15: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutánna indukcia ^a %	Rozdiel v liečbe oproti placebu (95 % IS) ^b
Klinická remisia^c			
Celková populácia	6 % (n = 139)	28 % (n = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^c

Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatická remisia^d			
Celková populácia	21 % (n = 139)	51 % (n = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopické hojenie^h			
Celková populácia	13 % (n = 139)	37 % (n = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinická odpoveďⁱ			
Celková populácia	35 % (n = 139)	66 % (n = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologicko-endoskopické hojenie sliznice^j			
Celková populácia	11 % (n = 139)	30 % (n = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne, indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdieli rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom a 3 pacienti v skupine s guselkumabom absolvovali predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

ⁱ Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám $\geq 30\%$ a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti a Geboesovo skóre $\leq 3,1$ (indikujúce infiltráciu neutrofilov v $< 5\%$ krýpt, neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva)

Tabuľka 16: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 24. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 100 mg q8w Subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 200 mg q4w Subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe oproti placebo (95 % IS) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia ^d					
Celková populácia	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %; 35 %) ^e	27 % (18 %; 36 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %; 50 %)	31 % (18 %; 44 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %; 21 %)	21 % (9 %; 34 %)
Endoskopické hojenie ^h					
Celková populácia	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %; 38 %) ^e	33 % (23 %; 42 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %; 51 %)	34 % (21 %; 48 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %; 25 %)	30 % (17 %; 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg s. c. udržiavacia liečba každých 8 týždňov.

^b Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg s. c. udržiavacia liečba každé 4 týždne.

^c Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdieli rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom, 1 pacient v skupine s guselkumabom 100 mg a 2 pacienti v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovali predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

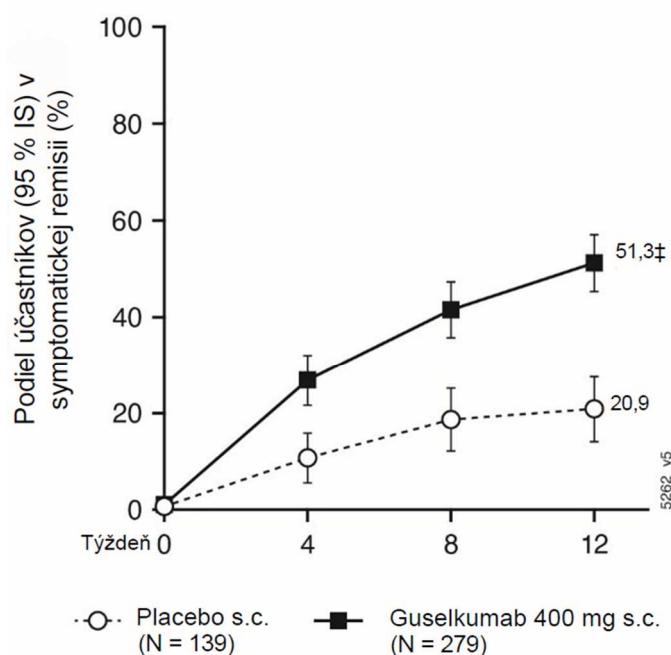
^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdiu ASTRO bola symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 pozorované do 12. týždňa. Symptomatickú remisiu dosiahol väčší podiel pacientov v liečebných skupinách s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom (obrázok 9):

Obrázok 9: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 12. týždňa v štúdiu ASTRO



†p<0,001

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice bolo pozorované už v 2. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologickú remisiu v 12. týždni dosiahlo 44 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s 20 % pacientov užívajúcich placebo.

Endoskopická normalizácia v 24. týždni bola dosiahnutá u 21 % resp. 26 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne, po ktorej nasledovala subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 100 mg v 16. týždni a následne každých 8 týždňov, resp. subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 200 mg v 12. týždni a následne každé 4 týždne, v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo.

Bolesť brucha a naliehavé nutkanie na stolicu

Väčší podiel pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s placebom nemal v 12. týždni žiadnu bolesť brucha (56 % oproti 31 %) a žiadne naliehavé nutkanie na stolicu (49 % oproti 24 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím špecifická pre dané ochorenie bola hodnotená pomocou dotazníka IBDQ. Väčší podiel pacientov v kombinovanej skupine s guselkumabom 400 mg podávaným subkutánne (61 %) dosiahol remisiu podľa IBDQ v 12. týždni v porovnaní so skupinou s placebom (34 %).

Crohnova choroba

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch klinických štúdiách fázy III u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo netolerovali buď perorálne kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo biologickú liečbu (blokátor TNF alebo vedolizumab): dvoch zhodne navrhnutých 48-týždňových multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo a aktívnou látkou (ustekinumab) kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami

(GALAXI 2 a GALAXI 3) a jednej 24-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (GRAVITI). Vo všetkých troch štúdiách sa použil dizajn štúdie, pri ktorom pacienti randomizovaní na liečbu guselkumabom (alebo ustekinumabom v prípade štúdií GALAXI 2 a GALAXI 3) zostali v tomto liečebnom zaradení počas celého trvania štúdie.

GALAXI 2 a GALAXI 3

V štúdiách fázy III GALAXI 2 a GALAXI 3 bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre indexu aktivity Crohnovej choroby [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 a ≤ 450 a jednoduché endoskopické skóre pre CD (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 pre pacientov s izolovaným ileálnym ochorením). Ďalšie kritériá pre GALAXI 2/3 zahŕňali priemernú dennú frekvenciu stolice (stool frequency, SF) > 3 alebo priemerné denné skóre bolesti brucha (abdominal pain, AP) > 1 .

V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 boli pacienti randomizovaní v pomere 2:2:2:1 na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 200 mg subkutánne q4w; alebo na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 100 mg subkutánne q8w; alebo na indukciu ustekinumabom približne 6 mg/kg intravenózne v 0. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka ustekinumabu 90 mg subkutánne q8w; alebo na placebo. Pacienti bez odpovede na placebo dostávali ustekinumab od 12. týždňa.

Celkovo bolo v štúdií GALAXI 2 (n = 508) a GALAXI 3 (n = 513) hodnotených 1 021 pacientov. Medián veku bol 34 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 57,6 % tvorili muži; 74,3 % belosi, 21,3 % Ázijci a 1,5 % černosí.

V štúdií GALAXI 2 u 52,8 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jednou biologickou liečbou (50,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 7,5 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,9 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 5,3 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 37,4 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 29,9 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

V štúdií GALAXI 3 u 51,9 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom (50,3 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 9,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,5 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 6,6 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 36,1 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 30,2 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v štúdií GALAXI 2 a GALAXI 3 sú uvedené v tabuľkách 17 (12. týždeň) a 18 (48. týždeň). Výsledky hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v 48. týždni v porovnaní s ustekinumabom sú uvedené v tabuľkách 19 a 20.

Tabuľka 17: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti				
Klinická remisia^b v 12. týždni				
Celková populácia	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskopická odpoveď^e v 12. týždni				
Celková populácia	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele				
Remisia PRO-2^f v 12. týždni				
Celková populácia	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Odpoveď z hľadiska únavy^g v 12. týždni				
Celková populácia	29 % (N = 76)	45 % ⁱ (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskopická remisia^h v 12. týždni				
Celková populácia	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

- ^a Indukčná intravenózna liečba guselkumabom 200 mg v 0., 4. a 8. týždni – V tomto stĺpci boli skombinované dve liečebné skupiny s guselkumabom, keďže pacienti dostávali rovnaký režim intravenózne indukčnej dávky pred 12. týždňom.
- ^b Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150.
- ^c Ďalších 9 pacientov v skupine s placebom a 38 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 200 mg intravenózne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^d Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF alebo vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^g Odpoveď z hľadiska únavy je definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov vo formulári PROMIS-Fatigue Short form 7a.
- ^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabuľka 18: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b	Placebo (N = 72)	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov^c v 48. týždni^f						
Celková populácia	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskopická odpoveď^d v 48. týždni^f						
Celková populácia	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 intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^c Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ^d Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Účastníci, ktorí v 12. týždni spĺňali kritériá nedostatočnej odpovede, boli v 48. týždni považovaní za pacientov bez odpovede bez ohľadu na rameno liečby.

Tabuľka 19: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni						
Celková populácia	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)

Endoskopická odpoveď^e v 48. týždni^l						
Celková populácia	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskopická remisia^f v 48. týždni						
Celková populácia	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Klinická remisia^g v 48. týždni						
Celková populácia	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Klinická remisia bez kortikosteroidov^h v 48. týždni^l						
Celková populácia	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Dlhotrjavá klinická remisiaⁱ v 48. týždni						
Celková populácia	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Remisia PRO-2^j v 48. týždni						
Celková populácia	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^g Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .
- ^h Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ⁱ Dlhotrjavá klinická remisia je definovaná ako CDAI < 150 počas ≥ 80 % všetkých návštev medzi 12. a 48. týždňom (najmenej 8 z 10 návštev), ktoré musia zahŕňať 48. týždeň.
- ^j Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Odpovede v 48. týždni sa hodnotili bez ohľadu na klinickú odpoveď v 12. týždni

Tabuľka 20: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni			
Celková populácia	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)

Endoskopická odpoveď^g v 48. týždni			
Celková populácia	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskopická remisia^h v 48. týždni			
Celková populácia	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)
Klinická remisiaⁱ v 48. týždni			
Celková populácia	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.

^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.

^e Ďalších 14 pacientov v skupine s ustekinumabom, 21 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a 17 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^f Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^g Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .

V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu a telesnú hmotnosť.

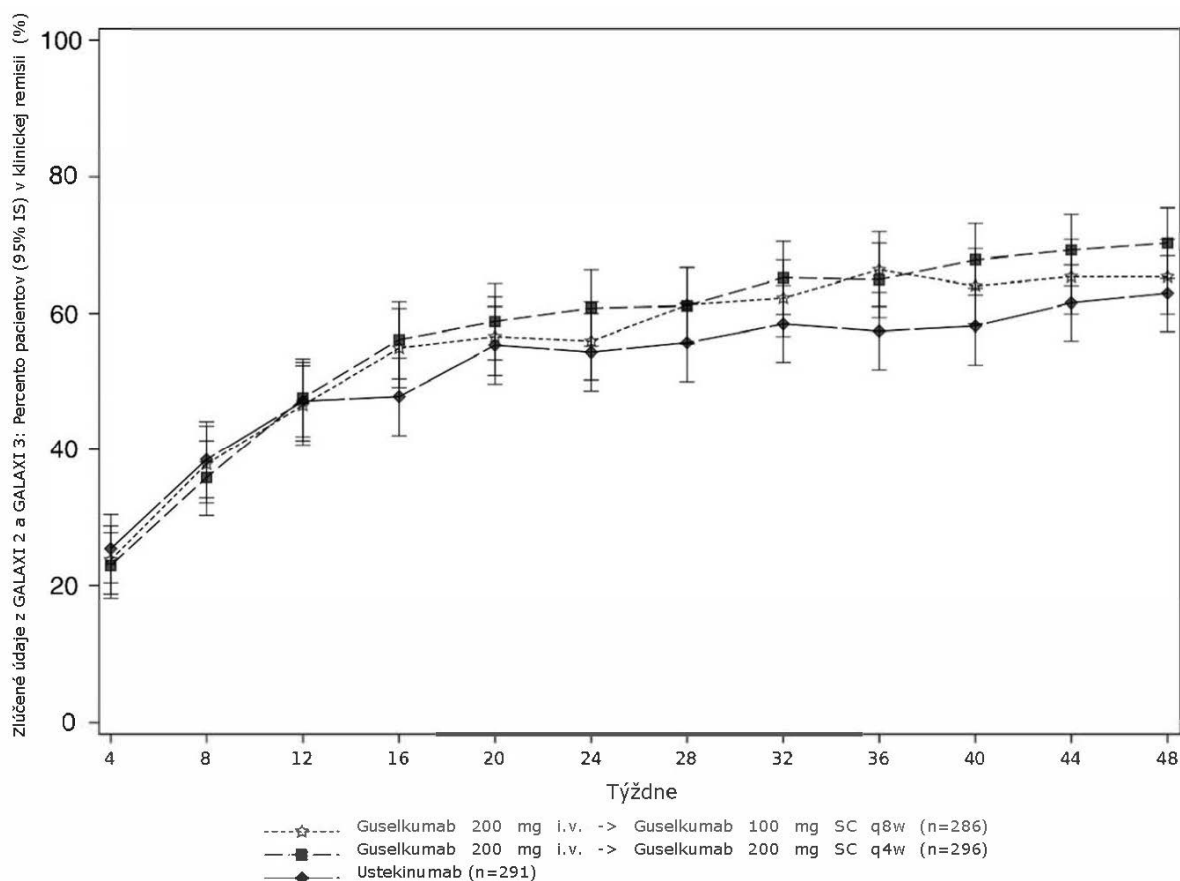
V zlúčenej analýze subpopulácií štúdií fázy III GALAXI mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z režimu udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní so 100 mg subkutánne q8w. Medzi týmito dvoma skupinami s odlišným dávkovaním guselkumabu sa pozoroval klinicky významný rozdiel u pacientov s hladinou CRP > 5 mg/l po ukončení indukcie, pokiaľ ide o cieľové ukazovatele klinickej remisie v 48. týždni

(100 mg subkutánne q8w: 54,1 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 71,0 %); endoskopickej odpovede v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 36,5 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 50,5 %); a remisia PRO-2 v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 51,8 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 61,7 %).

Klinická remisia v priebehu času

Skóre CDAI sa zaznamenávalo pri každej návšteve pacienta. Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa je uvedený na obrázku 10.

Obrázok 10: Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3



Kvalita života súvisiaca so zdravím

V porovnaní s východiskovým stavom sa v 12. týždni pozorovalo väčšie zlepšenie v skupinách liečených guselkumabom v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o kvalitu života špecifickú pre zápalové ochorenie čriev (IBD) hodnotenú celkovým skóre IBDQ. Zlepšenia sa v oboch štúdiách udržali do 48. týždňa.

GRAVITI

V štúdií fázy III GRAVITI bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre CDAI ≥ 220 a ≤ 450 a CD (SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 u pacientov s izolovaným ileálnym ochorením) a priemerné denné skóre SF ≥ 4 alebo priemerné denné skóre AP ≥ 2 .

V štúdií GRAVITI boli pacienti randomizovaní v pomere 1:1:1 na podávanie guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 100 mg q8w subkutánne, alebo guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 200 mg q4w subkutánne, alebo placeba. Všetci pacienti v skupine s placebom, ktorí splnili záchranné kritériá, dostali indukčnú dávku guselkumabu 400 mg subkutánne v 16., 20. a 24. týždni, po ktorej nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w.

Celkovo bolo hodnotených 347 pacientov. Medián veku pacientov bol 36 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 58,5 % tvorili muži; 66 % belosi, 21,9 % Ázijci a 2,6 % černosi.

V štúdií GRAVITI u 46,4 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, 46,4 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 7,2 % predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 29,7 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 28,5 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v 12. týždni sú uvedené v tabuľke 21.

Tabuľka 21: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdií GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutánna injekcia ^a
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti		
Klinická remisia^b v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskopická odpoveď^f v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele		
Klinická odpoveď^g v 12. týždni		
Celková populácia	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
Remisia PRO-2^h v 12. týždni		
Celková populácia	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni.

^b Klinická remisia: Skóre CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Ďalších 8 pacientov v skupine s placebom a 17 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 400 mg subkutánne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^f Endoskopická odpoveď: ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote skóre SES-CD.

^g Klinická odpoveď: ≥ 100-bodové zníženie skóre CDAI oproti východiskovej hodnote alebo skóre CDAI < 150.

^h Remisia PRO-2: priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.

Klinickú remisiu v 24. týždni dosiahol významne väčší podiel pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo

200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (60,9 % a 58,3 % oproti 21,4 %, obe hodnoty $p < 0,001$). Klinickú remisiu v 48. týždni dosiahlo 60 % a 66,1 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w (obe hodnoty $p < 0,001$ v porovnaní s placebom).

Endoskopickú odpoveď v 48. týždni dosiahlo 44,3 % a 51,3 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w, v uvedenom poradí (obe p-hodnoty $< 0,001$ v porovnaní s placebom).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V štúdií GRAVITI sa v porovnaní s placebom pozorovalo klinicky významné zlepšenie kvality života špecifickej pre IBD hodnotené pomocou celkového skóre IBDQ v 12. a 24. týždni.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s guselkumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre psoriatickú artritídu, ulceróznu kolitídu a Crohnovu chorobu. Naplnené pera s obsahom 100 mg (PushPen a OnePress) sa neskúmali u pediatrickej populácie a ich použitie u pediatrických pacientov sa neodporúča (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu bola hodnotená v jednej multicentrickej randomizovanej štúdií kontrolovanej placebom a aktívnym biologickým komparátorom (PROTOSTAR) u 120 pediatrických pacientov vo veku od 6 do 17 rokov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu a u ktorých fototerapia a/alebo lokálne formy liečby neboli dostatočne účinné. Štúdia PROTOSTAR bola realizovaná v dvoch častiach. Prvá časť pozostávala z 16-týždňového randomizovaného obdobia kontrolovaného placebom a aktívnym komparátorom, po ktorom nasledovalo nekontrolované obdobie vysadenia a opätovnej liečby alebo začatia liečby guselkumabom až do 52. týždňa. Druhá časť pozostávala zo skupiny s otvorenou liečbou guselkumabom až do 52. týždňa.

Zaradení pacienti mali skóre IGA ≥ 3 na 5-bodovej stupnici celkovej závažnosti ochorenia, PASI ≥ 12 a postihnutú BSA minimálne ≥ 10 % a aspoň jeden z nasledujúcich príznakov: 1) veľmi hrubé lézie, 2) klinicky relevantné postihnutie tváre, genitálií alebo rúk/nôh, 3) PASI ≥ 20 , 4) BSA > 20 % alebo 5) IGA = 4. Pacienti s gutátovou, erytrodermickou alebo pustulóznou psoriázou boli vylúčení.

V 1. časti bolo 92 pacientov vo veku od 6 do 17 rokov randomizovaných tak, aby v 0., 4. a 12. týždni dostávali subkutánnu injekciu buď guselkumabu ($n = 41$) alebo placeba ($n = 25$), alebo aktívneho biologického komparátora ($n = 26$) jedenkrát za týždeň. V 2. časti bolo zaradených ďalších 28 dospievajúcich pacientov vo veku 12 až 17 rokov, ktorí dostávali subkutánnu injekciu guselkumabu v 0., 4. týždni a následne každých 8 týždňov. V skupine s guselkumabom pacienti s telesnou hmotnosťou menej ako 70 kg dostávali 1,3 mg/kg pomocou naplneného pera s obsahom 45 mg/0,45 ml a pacienti s telesnou hmotnosťou 70 kg alebo viac dostávali 100 mg pomocou naplnenej injekčnej striekačky.

Koprimárne cieľové ukazovatele boli podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 75, a podiel pacientov, ktorí dosiahli skóre IGA 0 („čisté“) alebo 1 („minimálne“) v 16. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele zahŕňali okrem iného podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď PASI 90, skóre IGA 0 („čisté“) alebo odpoveď PASI 100 v 16. týždni.

Z 92 pacientov v kontrolovanej časti štúdie boli východiskové demografické charakteristiky vo všeobecnosti porovnateľné vo všetkých liečebných skupinách. Celkovo bolo viac ako 55 % mužov, 85 % bolo belochov, priemerná telesná hmotnosť bola približne 57,3 kg a priemerný vek bol 12,9 roka, pričom 33 % pacientov malo menej ako 12 rokov.

Východiskové charakteristiky ochorenia boli vo všeobecnosti porovnateľné vo všetkých liečebných skupinách s mediánom východiskovej hodnoty BSA 20 %, mediánom východiskového skóre PASI približne 17 a s východiskovým skóre IGA „závažné“ u 20 % (placebo) a 24 % (guselkumab) pacientov a anamnézou psoriatickej artritídy u 3,3 % pacientov.

Celkové postihnutie kože

Liečba guselkumabom viedla k významným zlepšeniam vo výsledných ukazovateľoch aktivity ochorenia v porovnaní s placebom v 16. týždni. Kľúčové výsledky účinnosti pre cieľové ukazovatele štúdie sú uvedené v tabuľke 22 nižšie.

Tabuľka 22: Súhrn cieľových ukazovateľov v 16. týždni v štúdiu PROTOSTAR

	Placebo (N = 25)	Guselkumab (N = 41)	Hodnota p
Skóre IGA čisté (0) alebo minimálne (1), n (%)	4 (16,0 %)	27 (65,9 %)	< 0,001
Skóre IGA čisté (0), n (%)	1 (4,0 %)	16 (39,0 %)	0,004
Odpoveď PASI 75, n (%)	5 (20,0 %)	31 (75,6 %)	< 0,001
Odpoveď PASI 90, n (%)	4 (16,0 %)	23 (56,1 %)	0,003
Odpoveď PASI 100, n (%)	0	14 (34,1 %)	0,002
Zmena oproti východiskovej hodnote CDLQI, LSMean (95 % IS) ^a	-1,88 (-3,81; 0,05)	-7,28 (-8,87; -5,68)	< 0,001

CDLQI = Dermatologický index kvality života u detí

^a LSMean = priemer najmenších štvorcov

Po 16-týždňovom placebom kontrolovanom období v 1. časti štúdie PROTOSTAR bola u pacientov liečených guselkumabom, ktorí dosiahli PASI 90 v 16. týždni, liečba vysadená. Strata odpovede PASI 90 bola zaznamenaná už 12 týždňov po vysadení liečby guselkumabom, pričom medián času do straty odpovede PASI 90 bol približne 24 týždňov. Z pacientov liečených guselkumabom, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 16. týždni, 72,2 % pacientov dostávalo pokračujúcu liečbu guselkumabom ďalších 32 týždňov a dosiahlo odpoveď PASI 75 v 52. týždni a 61,1 % dosiahlo odpoveď PASI 90 v 52. týždni.

U pacientov randomizovaných do skupiny s placebom v 0. týždni, ktorí nedosiahli odpoveď PASI 90 v 16. týždni a prešli na liečbu guselkumabom, dosiahlo v 52. týždni odpoveď PASI 75 95,0 % a odpoveď PASI 90 65,0 %.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcie zdravým osobám dosiahol guselkumab priemernú hodnotu ($\pm$ SD) maximálnej koncentrácie v sére (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ za približne 5,5 dňa po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť guselkumabu po jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcii zdravým osobám sa odhaduje na približne 49 %.

U pacientov s ložiskovou psoriázou po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a následne každých 8 týždňov bola rovnovážna koncentrácia guselkumabu v sére dosiahnutá do 20. týždňa. Priemerné ($\pm$ SD) rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére v dvoch štúdiách fázy III na pacientoch s ložiskovou psoriázou boli $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. Farmakokinetika guselkumabu u pacientov so psoriatickou artritídou bola podobná ako u pacientov so psoriázou. Po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a potom každých 8 týždňov bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave tiež približne 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutánnom podávaní guselkumabu 100 mg každé 4 týždne bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave približne 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu bola u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobná. Po odporúčanom režime intravenózne indukčnej dávky guselkumabu 200 mg v 0., 4. a 8. týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou 68,27 µg/ml a u pacientov s Crohnovou chorobou 70,5 µg/ml.

Po odporúčanom režime subkutánnej indukčnej dávky guselkumabu 400 mg v 0., 4. a 8. týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou odhadnutá na 28,8 µg/ml a u pacientov s Crohnovou chorobou na 27,7 µg/ml. Celková systémová expozícia (AUC) po odporúčanom režime indukčnej dávky bola po subkutánnej a intravenózne indukčii podobná.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s ulceróznou kolitídou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne 1,4 µg/ml resp. 10,7 µg/ml.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s Crohnovou chorobou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne 1,2 µg/ml resp. 10,1 µg/ml.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám sa pohyboval približne v rozsahu 7 až 10 l v rámci všetkých štúdií.

Biotransformácia

Presná dráha, prostredníctvom ktorej sa guselkumab metabolizuje, nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že ako humánna IgG mAb, sa guselkumab rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

V rámci všetkých štúdií sa priemerný systémový klírens (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám pohyboval v rozsahu od 0,288 do 0,479 l/deň. V rámci všetkých štúdií bol priemerný polčas ($T_{1/2}$) guselkumabu u zdravých osôb približne 17 dní a približne 15 až 18 dní u pacientov s ložiskovou psoriázou a približne 17 dní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo s Crohnovou chorobou.

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že súbežné používanie NSAID, AZA, 6-MP, perorálnych kortikosteroidov a csDMARD, ako je MTX, nemalo vplyv na klírens guselkumabu.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovej subkutánnej injekcii v dávkach od 10 mg do 300 mg zdravým osobám alebo pacientom s ložiskovou psoriázou sa systémová expozícia guselkumabu (C_{max} a AUC) zvyšovala spôsobom približne úmerným dávke. Koncentrácie guselkumabu v sére boli po intravenóznom podaní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo s Crohnovou chorobou približne úmerné dávke.

Pediatrická populácia

Rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére boli dosiahnuté do 20. týždňa u pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou liečených subkutánnou injekciou guselkumabu s použitím 0,45 mg/0,45 ml naplneného pera

alebo 100 mg naplnenej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2) a pohybovali sa v rozmedzí hodnôt pozorovaných u dospelých.

Odporúčaný dávkovací režim vedie k podobnej predpokladanej expozícii guselkumabu v sére u pediatrických pacientov s ložiskovou psoriázou v porovnaní s dospelými v celom rozsahu telesnej hmotnosti.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie so staršími pacientmi. Spomedzi 1 384 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zaradených do analýzy populačnej farmakokinetiky bolo 70 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, vrátane 4 pacientov, ktorí mali 75 rokov alebo boli starší. Zo 746 pacientov so psoriatickou artritídou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III bolo celkovo 38 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a žiadni pacienti neboli vo veku 75 rokov alebo starší. Z 859 pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy II/III a zahrnutí do populačnej farmakokinetikkej analýzy, bolo celkovo 52 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 9 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Z 1 009 pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zahrnutí do populačnej farmakokinetikkej analýzy, bolo celkovo 39 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 5 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Analýzy populačnej farmakokinetiky u pacientov s ložiskovou psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nepreukázali žiadne zjavné zmeny v odhadoch CL/F u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, čo naznačuje, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia za účelom stanovenia vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku guselkumabu. Predpokladá sa, že renálna eliminácia intaktného guselkumabu, t. j. IgG mAb, bude nízka a menej významná; podobne sa predpokladá, že porucha funkcie pečene neovplyvní klírens guselkumabu, keďže IgG mAb sa eliminujú hlavne prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu. Na základe populačných farmakokinetických analýz nemal klírens kreatinínu alebo funkcia pečene významný vplyv na klírens guselkumabu.

Telesná hmotnosť

Klírens a distribučný objem guselkumabu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou, avšak pozorované údaje z klinických štúdií naznačujú, že úprava dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť nie je opodstatnená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, toxicity na reprodukciu a vývin pred a po narodení neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní makakom dlhochvostým bol guselkumab dobre znášaný pri intravenóznom a subkutánnom podávaní. Subkutánna dávka 50 mg/kg podaná opiciam jedenkrát za týždeň viedla k hodnotám expozície (AUC), ktoré boli najmenej 23-krát vyššie ako maximálne klinické expozície po dávke 200 mg podanej intravenózne. Navyše nebola zaznamenaná žiadna nežiaduca imunotoxicita ani farmakologické vplyvy na kardiovaskulárnu bezpečnosť počas trvania štúdií toxicity po opakovanom podávaní ani vo farmakologickej štúdii zameranej na kardiovaskulárnu bezpečnosť u makakov dlhochvostých.

V histopatologických vyšetreniach zvierat liečených až do 24 týždňov ani po 12-týždňovom období

rekonvalescencie, počas ktorého bolo liečivo detegovateľné v sére, neboli pozorované žiadne preneoplastické zmeny.

S guselkumabom sa neuskutočnili štúdie mutagenity alebo karcinogenity.

Guselkumab nebolo možné detegovať v materskom mlieku makakov dlhochvostých, keď sa meranie uskutočnilo na 28. deň po pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte naplnené pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere

1 ml roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke zostavenej v naplnenom pere s brómobutylou gumovou zátkou, s automatickým ochranným krytom ihly.

Tremfya je dostupná v balení obsahujúcom jedno naplnené pero a v multibalení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere

1 ml roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke zostavenej v naplnenom pere s brómobutylou gumovou zátkou, s automatickým ochranným krytom ihly.

Tremfya je dostupná v balení obsahujúcom jedno naplnené pero a v multibalení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po vybratí OnePress naplneného pera alebo PushPen naplneného pera z chladničky nechajte naplnené pero v škatuli a nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút pred injekčným podaním Tremfye. Naplnenými perami sa nemá triasť.

Odporúča sa pred použitím vizuálne skontrolovať naplnené perá. Roztok má byť číry, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc. Tremfya sa nemá použiť, ak je roztok zakalený alebo má zmenenú farbu alebo obsahuje veľké častice.

Každé balenie obsahuje „Návod na použitie“, ktorý kompletne popisuje prípravu a podanie naplnených pier.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/17/1234/002 1 naplnené pero
EU/1/17/1234/003 2 naplnené perá

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/17/1234/010 1 naplnené pero
EU/1/17/1234/011 2 naplnené perá

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml roztoku.

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

Každé naplnené pero obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml roztoku.

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 lambda (IgG1 λ) monoklonálna protilátka (mAb), ktorá vzniká v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 (E433) v každej naplnenej injekčnej striekačke/naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Injekčný roztok (injekcia) v naplnenom pere (PushPen)

Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc, s cieľovým pH 5,8 a približnou osmolaritou 367,5 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ulcerózna kolitída

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď buď na konvenčnú, alebo na biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

Crohnova choroba

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ochorení, na ktoré je indikovaný.

Dávkovanie

Ulcerózna kolitída

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.

alebo

- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pre informácie o dávke 100 mg, pozri SPC pre Tremfyu 100 mg injekčný roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Crohnova choroba

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.

alebo

- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pre informácie o dávke 100 mg, pozri SPC pre Tremfyu 100 mg injekčný roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka má byť podaná čo najskôr. Následne sa má v dávkovaní pokračovať podľa pôvodného časového plánu.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené informácie a o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov veľmi

obmedzené informácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Použitie Tremfye sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Všeobecne sa nepredpokladá, že tieto stavy budú mať významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti monoklonálnych protilátok a nepovažuje sa za potrebné upravovať dávkovanie. Ďalšie informácie o eliminácii guselkumabu, pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u detí a dospievajúcich s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie. Miesta podania injekcie zahŕňajú brucho, stehno a zadnú časť ramena. Tremfya sa nemá podávať do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená, tvrdá, hrubá alebo šupinatá.

Po náležitom zaškolení, ako sa podáva subkutánna injekcia, môžu Tremfyu injekčne podávať pacienti, ak to lekár uzná za vhodné. Lekár má však pacientov naďalej náležite sledovať. Pacientov treba poučiť, aby podávali celú dávku roztoku podľa „Návodu na použitie“ priloženom v škatuli.

Pokyny na prípravu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s klinicky významnou, aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi alebo nie je primerane liečená.

Pacientov liečených guselkumabom treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej chronickej alebo akútnej infekcie. Ak sa u pacienta rozvinie klinicky významná alebo vážna infekcia, alebo neodpovedá na štandardnú liečbu, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a liečba sa má ukončiť, kým nie je infekcia vyliečená.

Vyšetrenie tuberkulózy pred liečbou

Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). U pacientov užívajúcich guselkumab sa majú sledovať prejavy a príznaky aktívnej TB počas liečby a po nej. Antituberkulózná liečba sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby.

Precitlivenosť

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Niektoré vážne reakcie z precitlivenosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivenosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe.

Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom (pozri časť 4.8).

Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečeňových enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevylúči.

Imunizácia

Pred začatím liečby sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súbežne podávať živé vakcíny. K dispozícii nie sú žiadne údaje o odpovedi na živé alebo inaktivované vakcíny.

Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Predpisujúci lekári sa majú oboznámiť so Súhrnom charakteristických vlastností daných vakcín kvôli podrobnejším informáciám a pokynom o súbežnom podávaní imunosupresív po očkovaní.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 (E433) v každej naplnenej injekčnej striekačke/naplnenom injekčnom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie so substrátmi CYP450

V štúdií fázy I u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou neboli zmeny systémovej expozície (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarínu, omeprazolu, dextrometorfanu a kofeínu po jednorazovej dávke guselkumabu klinicky významné, čo naznačuje, že interakcie medzi guselkumabom a substrátmi rôznych enzýmov CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) sú nepravdepodobné. Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450.

Súbežná imunosupresívna liečba alebo fototerapia

Bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívami vrátane biologických látok, alebo s fototerapiou, sa v štúdiách so psoriázou nehodnotili. V štúdiách so psoriatickou artritídou nemalo súbežné užívanie metotrexátu (MTX) zjavný vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

V štúdiách s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nemalo súbežné užívanie imunomodulátorov (napr. azatioprínu [AZA], 6-merkaptopurínu [6-MP]) alebo kortikosteroidov zjavný vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 12 týždňov po liečbe.

Gravidita

Údaje o použití guselkumabu u gravidných žien sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfyu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa guselkumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. Ďalšie informácie o vylučovaní guselkumabu do mlieka zvierat (makak dlhochvostý), pozri časť 5.3.

Fertilita

Vplyv guselkumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest (približne 8 % pacientov v štúdiách s ulceróznou kolitídou, 11 % pacientov v štúdiách s Crohnovou chorobou a 15 % pacientov v klinických štúdiách so psoriázou a psoriatickou artritídou).

Celkový bezpečnostný profil u pacientov liečených Tremfyou je u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na liečbu psoriázy, psoriatickej artritídy, ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, ako aj nežiaducich reakcií z postmarketingových sledovaní. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest
	Menej časté	Infekcie herpes simplex
	Menej časté	Mykotické infekcie
	Menej časté	Gastroenteritída
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť
	Zriedkavé	Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Znížený počet neutrofilov

Opis vybraných nežiaducich reakcií*Zvýšené hladiny transamináz*

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou boli počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálne výsledky pečeňových testov, hypertransaminazémiu) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (8,6 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q4w a 8,3 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %). Počas 1 roka boli nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (ako sú uvedené vyššie) hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w.

Na základe laboratórnych hodnotení bola väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) ≤ 3 -násobok hornej hranice normálu (HHN). Zvýšenie hladín transamináz od > 3 do ≤ 5 -násobku HHN a > 5 -násobok HHN sa vyskytovalo s nízkou frekvenciou a bolo častejšie v skupine s guselkumabom q4w ako v skupine s guselkumabom q8w (Tabuľka 2). Podobné rozloženie frekvencie podľa závažnosti a podľa liečebnej skupiny bolo pozorované do konca 2-ročnej klinickej štúdie fázy III so psoriatickou artritídou.

Tabuľka 2: Frekvencia pacientov so zvýšením hladín transamináz od začiatku liečby v dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou

	Do týždňa 24 ^a			Do 1 roka ^b	
	Placebo n = 370 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c
ALT					
> 1 až ≤ 3 x HHN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x HHN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 až ≤ 3 x HHN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x HHN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

-
- ^a placebo kontrolované obdobie.
- ^b pacienti, ktorí boli na začiatku randomizovaní na placebo a prešli na guselkumab, nie sú zahrnutí.
- ^c počet pacientov s aspoň jedným hodnotením špecifického laboratórneho testu od začiatku štúdie v rámci časového obdobia.

V klinických štúdiách so psoriázou bola počas jedného roka frekvencia zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) pre dávku guselkumabu q8w podobná frekvencii pozorovanej pre dávku guselkumabu q8w v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou. Počas 5 rokov sa incidencia zvýšených hladín transamináz pri liečbe guselkumabom z roka na rok nezvyšovala. Väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz bola $\leq 3 \times \text{HHN}$.

Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas indukčného obdobia kontrolovaného placebom (0 – 12. týždeň) nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečenej enzýmov, zvýšené hladiny transamináz a zvýšené výsledky pečenej testov) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (1,7 % pacientov) ako v skupine s placebom (0,6 % pacientov). V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečenej enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálnu funkciu pečene a zvýšené výsledky pečenej testov) u 3,4 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 4,1 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 2,4 % v skupine s placebom.

Na základe laboratórnych hodnotení v zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou bola frekvencia zvýšenej hladiny ALT alebo AST nižšia ako frekvencia pozorovaná v klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou sa v priebehu obdobia kontrolovaného placebom (12. týždeň) u pacientov liečených guselkumabom zaznamenali zvýšené hladiny ALT ($< 1 \%$ pacientov) a AST ($< 1 \%$ pacientov) $\geq 3 \times \text{HHN}$. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené zvýšené hladiny ALT a/alebo AST $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 2,7 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 2,6 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 1,9 % v skupine s placebom. Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

Znížený počet neutrofilov

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bola počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená častejšie v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka bola nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom.

Vo väčšine prípadov bol pokles počtu neutrofilov v krvi mierny, prechodný, nebol spojený s infekciou a neviedol k ukončeniu liečby.

Gastroenteritída

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou sa počas placebom kontrolovaného obdobia častejšie vyskytla gastroenteritída v skupine liečenej guselkumabom (1,1 %) ako v skupine s placebom (0,7 %). Do 264. týždňa hlásilo gastroenteritídu 5,8 % pacientov liečených guselkumabom. Nežiaduca reakcia gastroenteritída nebola vážna a do 264. týždňa neviedla k ukončeniu liečby guselkumabom. Výskyt gastroenteritídy pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom bol podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou súviselo s reakciami v mieste podania injekcie do 48. týždňa 0,7 % injekcií guselkumabu a 0,3 % injekcií s placebom. Do 264. týždňa súviselo s reakciami v mieste podania injekcie 0,4 % injekcií guselkumabu. Reakcie v mieste podania injekcie

boli všeobecne miernej alebo strednej závažnosti; žiadna nebola vážna a jedna viedla k ukončeniu liečby guselkumabom.

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bol až do 24. týždňa počet pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie, nízky a mierne vyšší v skupinách s guselkumabom ako v skupine s placebom; 5 (1,3 %) pacientov v skupine s guselkumabom q8w, 4 (1,1 %) pacienti v skupine s guselkumabom q4w a 1 (0,3 %) pacient v skupine s placebom. Jeden pacient prerušil liečbu guselkumabom z dôvodu reakcie v mieste podania injekcie počas placebom kontrolovanej fázy klinických štúdií so psoriatickou artritídou. Počas 1 roka bol podiel pacientov hlásiacich 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie 1,6 % v skupine s guselkumabom q8w a 2,4 % v skupine q4w. Celkovo bol výskyt infekcií súvisiacich s reakciami v mieste podania injekcie pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

V klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy do 44. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania guselkumabu, 7,9 % (2,5 % injekcií) v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w (guselkumab 200 mg sa v klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy podával ako dve 100 mg injekcie) a žiadne reakcie v mieste podania v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna a žiadne neboli závažné.

V klinických štúdiách fázy II a III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 4,1 % (0,8 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Celkovo boli reakcie v mieste podania injekcie mierne; žiadne neboli závažné.

V klinickej štúdii fázy III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie s guselkumabom, 7 % (1,3 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala 400 mg subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala 400 mg guselkumabu subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna; žiadne neboli závažné.

Imunogenicita

Imunogenicita guselkumabu bola hodnotená pomocou citlivej a samotné liečivo tolerujúcej imunologickej skúšky.

V zlúčených analýzach štúdií fázy II a fázy III u pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou sa za 52 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli u 5 % (n = 145) pacientov liečených guselkumabom. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 8 % (n = 12) protilátky, ktoré boli zaradené ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,4 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V zlúčených analýzach fázy III u pacientov so psoriázou sa za 264 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli približne u 15 % pacientov liečených guselkumabom. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 5 % protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,76 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu sa nespájali s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania injekcie.

V súhrnných analýzach fázy II a fázy III u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa približne u 12 % (n = 58) pacientov liečených guselkumabom do 56 týždňov vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 16 % (n = 9) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 2 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 24. týždňa u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení subkutánnou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov

liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

V zlúčených analýzach fázy II a fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou nasledovanou subkutánnym režimom udržiavacej dávky, sa približne u 5 % (n = 30) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 7 % (n = 2) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 0,3 % pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení subkutánnym indukčným a následne subkutánnym udržiavacím dávkovacím režimom, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z týchto pacientov malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu sa pri návšteve, na ktorej bola podaná jednorazová dávka, podávali intravenózne dávky guselkumabu do 1 200 mg, ako aj subkutánne dávky do 400 mg. V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa uňho neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC16.

Mechanizmus účinku

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecifickosťou a afinitou cez väzobné miesto pre antigén. IL-23 je cytokín, ktorý sa podieľa na zápalovej a imunitnej odpovedi. Tým, že guselkumab blokuje IL-23 a bráni mu vo väzbe na jeho receptor, inhibuje bunkovú signalizáciu závislú od IL-23 a uvoľňovanie prozápalových cytokínov.

Hladiny IL-23 sú v koži pacientov s ložiskovou psoriázou zvýšené. U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou sú hladiny IL-23 v tkanive hrubého čreva zvýšené. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím naruša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze, psoriatickej artritíde, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23.

Ukázalo sa, že myeloidné bunky exprimujúce Fc-gama receptor 1 (CD64) sú dominantným zdrojom IL-23 v zapálenom tkanive pri psoriáze, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe. Guselkumab preukázal *in vitro* blokovanie IL-23 a väzbu na CD64. Tieto výsledky naznačujú, že guselkumab je schopný neutralizovať IL-23 v bunkovom zdroji zápalu.

Farmakodynamické účinky

V štúdií fázy I viedla liečba guselkumabom k zníženej expresii génov cesty IL-23/Th17 a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií kožných lézií pacientov s ložiskovou psoriázou v 12. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. V rovnakej štúdií fázy I viedla v 12. týždni liečba guselkumabom k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy, vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek. Navyše boli v štúdiách fázy II a III s ložiskovou psoriázou pozorované znížené hladiny IL-17A, IL-17F a IL-22 v sére pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Tieto výsledky sú v súlade s klinickým prínosom pozorovaným pri liečbe ložiskovej psoriázy guselkumabom.

U pacientov so psoriatickou artritídou v štúdiách fázy III boli na začiatku liečby zvýšené hladiny proteínov akútnej fázy v sére vrátane C-reaktívneho proteínu, sérového amyloidu A a IL-6 a efektorových cytokínov lymfocytov Th17 IL-17A, IL-17F a IL-22. Guselkumab znížil hladiny týchto proteínov do 4 týždňov od začiatku liečby. Guselkumab ďalej znížil hladiny týchto proteínov do 24. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou a tiež s placebom.

U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou viedla liečba guselkumabom k poklesu zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu do 12. týždňa indukčnej liečby, ktorý sa udržal počas jedného roka udržiavacej liečby. Hladiny sérových proteínov IL-17A, IL-22 a IFN γ sa znížili už v 4. týždni a ďalej klesali až do 12. týždňa indukčnej liečby. Guselkumab znížil aj hladiny RNA IL-17A, IL-22 a IFN γ z biopsie sliznice hrubého čreva v 12. týždni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ulcerózna kolitída

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III (štúdia intravenózne indukčnej liečby QUASAR, štúdia udržiavacej liečby QUASAR a štúdia subkutánnej indukčnej liečby ASTRO) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP), biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), inhibitor Janusovej kinázy (JAK) a/alebo modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1PRM), čo platí iba pre ASTRO. Okrem toho sa účinnosť a bezpečnosť guselkumabu hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy IIb na stanovenie indukčnej dávky (štúdia rozsahu indukčnej dávky QUASAR), do ktorej bola zaradená podobná populácia pacientov s ulceróznou kolitídou ako do štúdie indukčnej liečby fázy III.

Aktivita ochorenia sa hodnotila pomocou modifikovaného Mayo skóre (mMS), čo je 3-zložkové Mayo skóre (0 – 9), ktoré pozostáva zo súčtu nasledujúcich čiastkových skóre (0 až 3 pre každé čiastkové skóre): frekvencia stolice (z angl. stool frequency, SFS), rektálne krvácanie (z angl. rectal bleeding, RBS) a nálezy na centrálne kontrolovanej endoskopii (ES). Stredne ťažká až ťažká aktívna ulcerózna kolitída bola definovaná ako mMS medzi 5 a 9, RBS $\geq$ 1 a ES 2 (definované výrazným erytémom, chýbajúcou cievnou štruktúrou, krehkosťou a/alebo eróziami) alebo ES 3 (definované spontánnym krvácaním a ulceráciou).

Štúdia indukčnej liečby: QUASAR IS

V štúdií indukčnej liečby QUASAR IS boli pacienti randomizovaní v pomere 3:2, aby dostávali buď guselkumab 200 mg, alebo placebo intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Celkovo bolo hodnotených 701 pacientov. Na začiatku bol medián mMS 7, pričom 35,5 % pacientov malo východiskový mMS 5 až 6 a 64,5 % pacientov malo mMS 7 až 9 a 67,9 % pacientov malo východiskový ES 3. Medián veku bol 39 rokov (v rozmedzí od 18 do 79 rokov); 43,1 % tvorili ženy; 72,5 % belosi, 21,4 % Ázijci a 1 % černosi.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, MTX, 6-MP, AZA a/alebo perorálnych kortikosteroidov. Na začiatku liečby dostávalo 72,5 % pacientov aminosalicyláty, 20,8 % pacientov imunomodulátory (MTX, 6-MP alebo AZA) a 43,1 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba alebo inhibítory JAK neboli povolené.

U 49,1 % pacientov predtým zlyhala aspoň jedna biologická liečba a/alebo inhibítory JAK. U 87,5 % z týchto pacientov predtým zlyhal blokátor TNF, u 54,1 % zlyhal vedolizumab a u 18 % zlyhal inhibítory JAK a u 47,4 % zlyhala liečba dvoma alebo viacerými z týchto terapií. Celkovo 48,4 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK a 2,6 % pacientov bolo predtým liečených biologickým liekom alebo inhibítormi JAK, ale u nich nedošlo k zlyhaniu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná podľa mMS v 12. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 3).

V skupine liečenej guselkumabom bol v 12. týždni významne väčší podiel pacientov v klinickej remisii v porovnaní so skupinou s placebom.

Tabuľka 3: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni štúdie QUASAR IS

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenózna indukčná dávka ^a %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)
Klinická remisia^b			
Celková populácia	8 % (n = 280)	23 % (n = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	12 % (n = 137)	32 % (n = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatická remisia^f			
Celková populácia	21 % (n = 280)	50 % (n = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	26 % (n = 137)	60 % (n = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	14 % (n = 136)	38 % (n = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopické hojenie^g			
Celková populácia	11 % (n = 280)	27 % (n = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	17 % (n = 137)	38 % (n = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	5 % (n = 136)	15 % (n = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinická odpoveď^h			
Celková populácia	28 % (n = 280)	62 % (n = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítormi JAK ^d	35 % (n = 137)	71 % (n = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	20 % (n = 136)	51 % (n = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologicko-endoskopické hojenie slizniceⁱ			
Celková populácia	8 % (n = 280)	24 % (n = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c

Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	11 % (n = 137)	33 % (n = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 15 %)
Odpoveď z hľadiska únavy^j			
Celková populácia	21 % (n = 280)	41 % (n = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	29 % (n = 137)	42 % (n = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	13 % (n = 136)	38 % (n = 208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisia podľa IBDQ^k			
Celková populácia	30 % (n = 280)	51 % (n = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	34 % (n = 137)	62 % (n = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	24 % (n = 136)	39 % (n = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg ako intravenózna indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^c $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy (upravený podľa stratifikačných faktorov: stav zlyhania biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK a súbežné užívanie kortikosteroidov na začiatku liečby).

^d Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom a 11 pacientov v skupine s guselkumabom absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy (JAK) pri ulceróznej kolitíde.

^f Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^g Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

^h Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie o ≥ 30 % a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

ⁱ Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v < 5 % krypt, neprítomnosť deštrukcie krypt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.

^j Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.

^k Celkové skóre v Dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .

Do štúdie QUASAR IS a štúdie rozsahu indukčnej dávky QUASAR bolo zaradených aj 48 pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4, vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 . U pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4 bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom, meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 12. týždni, zhodná s celkovou populáciou pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou.

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice sa u pacientov liečených guselkumabom pozorovalo už v 2. týždni a pokračovalo v znižovaní až do 12. týždňa.

Štúdia udržiavacej liečby: QUASAR MS

V štúdiu QUASAR MS sa hodnotilo 568 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu QUASAR IS, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. V štúdiu QUASAR MS boli títo pacienti randomizovaní na podávanie subkutánneho udržiavacieho režimu buď guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov, guselkumabu 200 mg každé 4 týždne, alebo placeba počas 44 týždňov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná na základe mMS v 44. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 44. týždni zahŕňali okrem iného symptomatickú remisiu,

endoskopické hojenie, klinickú remisiu bez kortikosteroidov, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 4).

V oboch skupinách liečených guselkumabom bol v 44. týždni v klinickej remisii významne väčší podiel pacientov v porovnaní s placebom.

Tabuľka 4: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 44. týždni štúdie QUASAR MS

Cieľový ukazovateľ ^a	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia^c					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	45 % (n = 188)	50 % (n = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	58 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Symptomatická remisia^h					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	70 % (n = 188)	69 % (n = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	46 % (n = 108)	74 % (n = 105)	76 % (n = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	24 % (n = 75)	65 % (n = 77)	60 % (n = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Klinická remisia bez kortikosteroidovⁱ					
Celková populácia ^d	18 % (n = 190)	45 % (n = 188)	49 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	7 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskopické hojenie^j					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	49 % (n = 188)	52 % (n = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	53 % (n = 105)	59 % (n = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	45 % (n = 77)	42 % (n = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)

Histologicko-endoskopické hojenie sliznice^k					
Celková populácia ^d	17 % (n = 190)	44 % (n = 188)	48 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %)°	30 % (21 %; 38 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	23 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	38 % (n = 77)	39 % (n = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)
Klinická odpoveď^l					
Celková populácia ^d	43 % (n = 190)	78 % (n = 188)	75 % (n = 190)	34 % (25 %; 43 %)°	31 % (21 %; 40 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	54 % (n = 108)	83 % (n = 105)	81 % (n = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	28 % (n = 75)	70 % (n = 77)	67 % (n = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Udržiavanie klinickej remisie v 44. týždni u pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po indukcii					
Celková populácia ^d	34 % (n = 59)	61 % (n = 66)	72 % (n = 69)	26 % (9 %; 43 %)° ^m	38 % (23 %; 54 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^r	34 % (n = 41)	65 % (n = 43)	79 % (n = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	27 % (n = 15)	60 % (n = 20)	56 % (n = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskopická normalizáciaⁿ					
Celková populácia ^d	15 % (n = 190)	35 % (n = 188)	34 % (n = 190)	18 % (10 %; 27 %)°	17 % (9 %; 25 %)°
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	20 % (n = 108)	38 % (n = 105)	42 % (n = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	31 % (n = 77)	24 % (n = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Odpoveď z hľadiska únavy^o					
Celková populácia ^d	29 % (n = 190)	51 % (n = 188)	43 % (n = 190)	20 % (11 %; 29 %)°	13 % (3 %; 22 %)° ^m
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	36 % (n = 108)	51 % (n = 105)	53 % (n = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	19 % (n = 75)	47 % (n = 77)	32 % (n = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)

Remisia podľa IBDQ^p					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	64 % (n = 188)	64 % (n = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	49 % (n = 108)	68 % (n = 105)	74 % (n = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	19 % (n = 75)	58 % (n = 77)	53 % (n = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)

- ^a Guselkumab 100 mg ako subkutánna injekcia každých 8 týždňov po indukčnom režime.
- ^b Guselkumab 200 mg ako subkutánna injekcia každé 4 týždne po indukčnom režime.
- ^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).
- ^d Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie.
- ^f Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom, 6 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg a 6 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy [JAK] pri ulceróznej kolitide.
- ^h Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.
- ⁱ Nevyžadujú žiadnu liečbu kortikosteroidmi najmenej 8 týždňov pred 44. týždňom a zároveň spĺňajú kritériá klinickej remisie v 44. týždni.
- ^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.
- ^k Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v < 5 % krypt, neprítomnosť deštrukcie krypt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.
- ^l Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie o ≥ 30 % a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.
- ^m $p < 0,01$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie
- ⁿ Endoskopické podskóre 0.
- ^o Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.
- ^p Celkové skóre v dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .
- ^q Pacienti, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^r Ďalší 3 pacienti v skupine s placebom, 3 pacienti v skupine s guselkumabom 100 mg a 3 pacienti v skupine s 200 mg absolvovali predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

V štúdiách QUASAR IS a QUASAR MS bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť a predchádzajúcu liečbu biologickou liečbou alebo inhibítorom JAK.

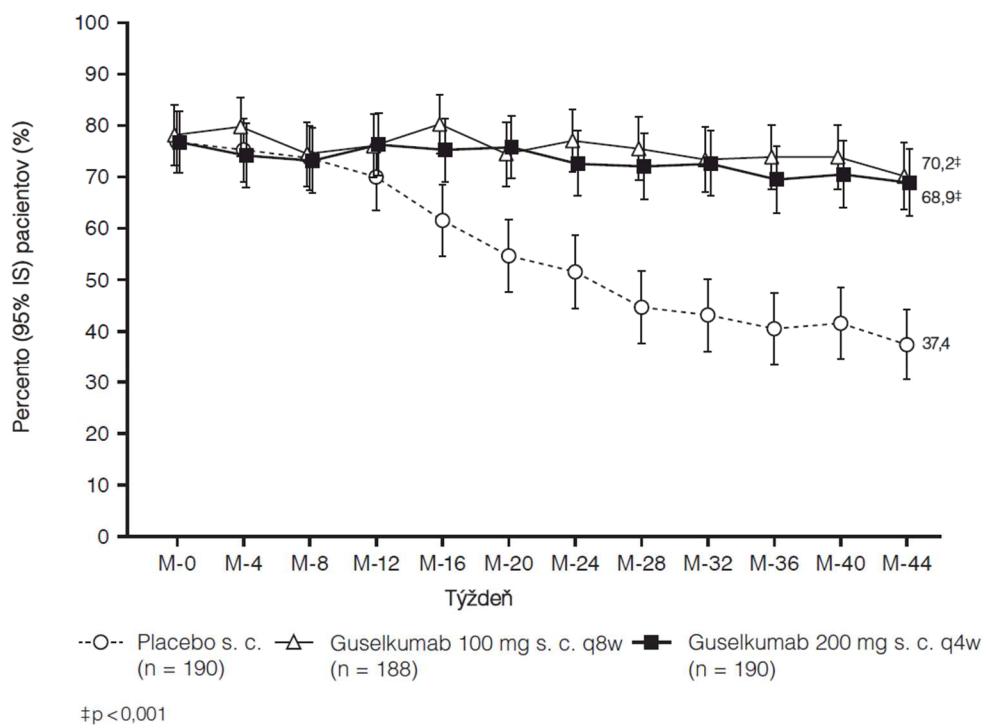
V štúdiu QUASAR MS mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z podávania guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s dávkovaním 100 mg subkutánne q8w. Klinicky významné číselné rozdiely > 15 % sa pozorovali medzi oboma skupinami dávok guselkumabu medzi pacientmi s hladinou CRP > 3 mg/l po ukončení indukčného dávkovania pre nasledujúce cieľové ukazovatele v 44. týždni: klinická remisia (48 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), udržanie klinickej remisie (88 % 200 mg q4w oproti 50 % 100 mg q8w), klinická remisia bez kortikosteroidov (46 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), endoskopické hojenie (52 % 200 mg q4w oproti 35 % 100 mg q8w) a histologicko-endoskopické hojenie sliznice (46 % 200 mg q4w oproti 29 % 100 mg q8w).

Do štúdie QUASAR MS bolo zaradených 31 pacientov s indukčnou východiskovou hodnotou mMS 4 vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 , ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu v štúdiu QUASAR IS alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. U týchto pacientov bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 44. týždni zhodná s celkovou populáciou.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdiu QUASAR MS sa symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti indukčnej východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 udržala do 44. týždňa v oboch skupinách liečených guselkumabom, zatiaľ čo v skupine s placebom sa pozoroval pokles (obrázok 1):

Obrázok 1: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 44. týždňa v štúdiu QUASAR MS



Pacienti s odpoveďou na predĺžení liečbu guselkumabom v 24. týždni

Pacienti liečení guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dostávali guselkumab 200 mg subkutánne v 12., 16. a 20. týždni. V štúdiu QUASAR IS 66/120 (55 %) pacientov liečených guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dosiahlo klinickú odpoveď v 24. týždni. Pacienti s odpoveďou na guselkumab v 24. týždni vstúpili do štúdie QUASAR MS a dostávali guselkumab 200 mg subkutánne každé 4 týždne. V 44. týždni štúdie QUASAR MS si 83/123 (67 %) z týchto pacientov udržalo klinickú odpoveď a 37/123 (30 %) dosiahlo klinickú remisiu.

Opätovné dosiahnutie účinnosti po strate odpovede na guselkumab

Devätnásť pacientov dostávajúcich guselkumab 100 mg subkutánne q8w, u ktorých došlo k prvej strate odpovede (10 %) medzi 8. a 32. týždňom štúdie QUASAR MS, dostalo zaslepené dávkovanie guselkumabu s 200 mg guselkumabu subkutánne q4w a 11 z týchto pacientov (58 %) dosiahlo po 12 týždňoch symptomatickú odpoveď a 5 pacientov (26 %) dosiahlo symptomatickú remisiu.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologická remisia bola definovaná ako Geboesovo histologické skóre ≤ 2 B.0 (neprítomnosť neutrofilov v sliznici [lamina propria aj epitel], neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému). V štúdiu QUASAR IS sa histologická remisia v 12. týždni dosiahla u 40 % pacientov liečených guselkumabom a u 19 % pacientov v skupine s placebom. V štúdiu QUASAR MS sa histologická remisia v 44. týždni dosiahla u 59 % resp. 61 % pacientov liečených guselkumabom 100 mg subkutánne q8w resp. guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 27 % pacientov v skupine s placebom.

Normalizácia endoskopického vzhľadu sliznice bola definovaná ako ES 0. V štúdiu QUASAR IS sa endoskopická normalizácia v 12. týždni dosiahla u 15 % pacientov liečených guselkumabom a u 5 % pacientov v skupine s placebom.

Zložené histologicko-endoskopické výsledky sliznice

Kombinovanú symptomatickú remisiu, endoskopickú normalizáciu, histologickú remisiu a fekálny kalprotektín ≤ 250 mg/kg v 44. týždni dosiahol väčší podiel pacientov liečených guselkumabom 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (22 % a 28 % oproti 9 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V 12. týždni štúdie QUASAR IS sa u pacientov, ktorí dostávali guselkumab, preukázalo väčšie a klinicky významné zlepšenie oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom v kvalite života špecifickej pre zápalové ochorenie čriev (z angl. inflammatory bowel disease, IBD) hodnotenej podľa celkového skóre IBDQ a skóre všetkých domén IBDQ (črevné príznaky vrátane bolesti brucha a naliehavého nutkania na stolicu, systémové funkcie, emocionálne funkcie a sociálne funkcie). Tieto zlepšenia sa u pacientov liečených guselkumabom v štúdiu QUASAR MS udržali až do 44. týždňa.

Hospitalizácie súvisiace s ulceróznou kolitídou

Do 12. týždňa štúdie QUASAR IS bol nižší podiel pacientov v skupine s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom hospitalizovaný v súvislosti s ulceróznou kolitídou (1,9 %, 8/421 oproti 5,4 %, 15/280).

ASTRO

V štúdiu ASTRO boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 100 mg subkutánne každých 8 týždňov, alebo podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne každé 4 týždne, alebo podávanie placeba.

Celkovo bolo hodnotených 418 pacientov. Medián veku pacientov bol 40 rokov (v rozmedzí od 18 do 80 rokov); 38,8 % tvorili ženy; 64,6 % belosi, 28,9 % Ázijci a 3,1 % černosi.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, imunomodulátorov (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo perorálnych kortikosteroidov (maximálne 20 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu). Na začiatku liečby dostávalo 77,3 % pacientov aminosalicyláty, 20,1 % pacientov imunomodulátory a 32,8 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba, inhibítory JAK alebo S1PRM neboli povolené. Celkovo u 40,2 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, inhibítorm JAK a/alebo S1PRM, 58,1 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorm JAK alebo S1PRM a 1,7 % predtým dostávalo biologickú liečbu, liečbu inhibítorm JAK alebo S1PRM, ale u nich nezlyhala.

V štúdiu ASTRO bola primárnym cieľovým ukazovateľom klinická remisia v 12. týždni definovaná podľa mMS. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď a histologické endoskopické hojenie sliznice (pozri tabuľku 5). Sekundárne cieľové ukazovatele v 24. týždni zahŕňali klinickú remisiu a endoskopické hojenie (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 5: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutánna indukcia ^a %	Rozdiel v liečbe oproti placebu (95 % IS) ^b
Klinická remisia^c			
Celková populácia	6 % (n = 139)	28 % (n = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^c

Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatická remisia^d			
Celková populácia	21 % (n = 139)	51 % (n = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopické hojenie^h			
Celková populácia	13 % (n = 139)	37 % (n = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinická odpoveďⁱ			
Celková populácia	35 % (n = 139)	66 % (n = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologicko-endoskopické hojenie sliznice^j			
Celková populácia	11 % (n = 139)	30 % (n = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne, indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdieli rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom a 3 pacienti v skupine s guselkumabom absolvovali predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

ⁱ Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám $0 \geq 30\%$ a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti a Geboesovo skóre $\leq 3,1$ (indikujúce infiltráciu neutrofilov v $< 5\%$ krýpt, neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva)

Tabuľka 6: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 24. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 100 mg q8w Subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 200 mg q4w Subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe oproti placebo (95 % IS) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia ^d					
Celková populácia	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %; 35 %) ^e	27 % (18 %; 36 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %; 50 %)	31 % (18 %; 44 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %; 21 %)	21 % (9 %; 34 %)
Endoskopické hojenie ^h					
Celková populácia	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %; 38 %) ^e	33 % (23 %; 42 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %; 51 %)	34 % (21 %; 48 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %; 25 %)	30 % (17 %; 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg s. c. udržiavacia liečba každých 8 týždňov.

^b Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg s. c. udržiavacia liečba každé 4 týždne.

^c Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdieli rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom, 1 pacient v skupine s guselkumabom 100 mg a 2 pacienti v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovali predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

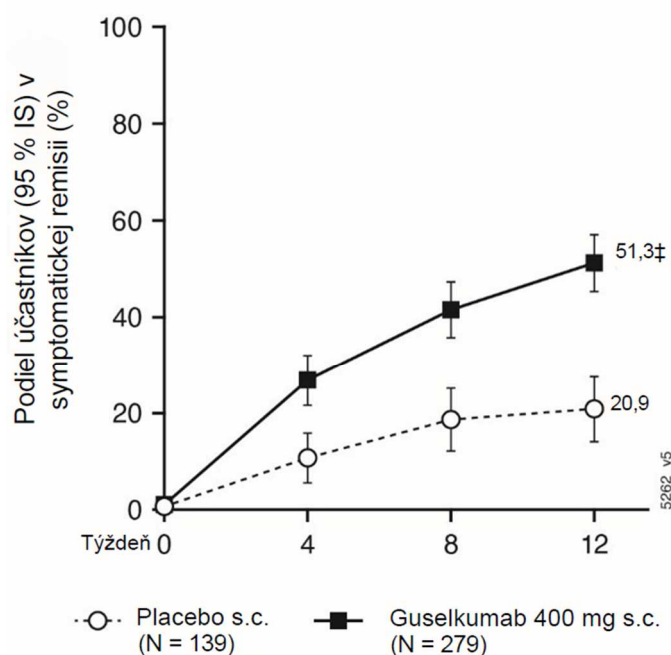
^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdiu ASTRO bola symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 pozorované do 12. týždňa. Symptomatickú remisiu dosiahol väčší podiel pacientov v liečebných skupinách s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom (obrázok 2):

Obrázok 2: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 12. týždňa v štúdií ASTRO



†p<0,001

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice bolo pozorované už v 2. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologickú remisiu v 12. týždni dosiahlo 44 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s 20 % pacientov užívajúcich placebo.

Endoskopická normalizácia v 24. týždni bola dosiahnutá u 21 % resp. 26 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne, po ktorej nasledovala subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 100 mg v 16. týždni a následne každých 8 týždňov, resp. subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 200 mg v 12. týždni a následne každé 4 týždne, v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo.

Bolesť brucha a naliehavé nutkanie na stolicu

Väčší podiel pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s placebom nemal v 12. týždni žiadnu bolesť brucha (56 % oproti 31 %) a žiadne naliehavé nutkanie na stolicu (49 % oproti 24 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím špecifická pre dané ochorenie bola hodnotená pomocou dotazníka IBDQ. Väčší podiel pacientov v kombinovanej skupine s guselkumabom 400 mg podávaným subkutánne (61 %) dosiahol remisiu podľa IBDQ v 12. týždni v porovnaní so skupinou s placebom (34 %).

Crohnova choroba

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch klinických štúdiách fázy III u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo netolerovali buď perorálne kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo biologickú liečbu (blokátor TNF alebo vedolizumab): dvoch zhodne navrhnutých 48-týždňových multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo a aktívnou látkou (ustekinumab) kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami

(GALAXI 2 a GALAXI 3) a jednej 24-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (GRAVITI). Vo všetkých troch štúdiách sa použil dizajn štúdie, pri ktorom pacienti randomizovaní na liečbu guselkumabom (alebo ustekinumabom v prípade štúdií GALAXI 2 a GALAXI 3) zostali v tomto liečebnom zaradení počas celého trvania štúdie.

GALAXI 2 a GALAXI 3

V štúdiách fázy III GALAXI 2 a GALAXI 3 bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre indexu aktivity Crohnovej choroby [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 a ≤ 450 a jednoduché endoskopické skóre pre CD (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 pre pacientov s izolovaným ileálnym ochorením). Ďalšie kritériá pre GALAXI 2/3 zahŕňali priemernú dennú frekvenciu stolice (stool frequency, SF) > 3 alebo priemerné denné skóre bolesti brucha (abdominal pain, AP) > 1 .

V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 2 : 2 : 1 na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 200 mg subkutánne q4w; alebo na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 100 mg subkutánne q8w; alebo na indukciu ustekinumabom približne 6 mg/kg intravenózne v 0. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka ustekinumabu 90 mg subkutánne q8w; alebo na placebo. Pacienti bez odpovede na placebo dostávali ustekinumab od 12. týždňa.

Celkovo bolo v štúdii GALAXI 2 (n = 508) a GALAXI 3 (n = 513) hodnotených 1 021 pacientov. Medián veku bol 34 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 57,6 % tvorili muži; 74,3 % belosi, 21,3 % Ázijci a 1,5 % černosi.

V štúdii GALAXI 2 u 52,8 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jednou biologickou liečbou (50,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 7,5 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,9 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 5,3 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 37,4 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 29,9 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

V štúdii GALAXI 3 u 51,9 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom (50,3 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 9,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,5 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 6,6 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 36,1 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 30,2 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v štúdii GALAXI 2 a GALAXI 3 sú uvedené v tabuľkách 7 (12. týždeň) a 8 (48. týždeň). Výsledky hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v 48. týždni v porovnaní s ustekinumabom sú uvedené v tabuľkách 9 a 10.

Tabuľka 7: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti				
Klinická remisia^b v 12. týždni				
Celková populácia	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskopická odpoveď^e v 12. týždni				
Celková populácia	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele				
Remisia PRO-2^f v 12. týždni				
Celková populácia	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Odpoveď z hľadiska únavy^g v 12. týždni				
Celková populácia	29 % (N = 76)	45 % ⁱ (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskopická remisia^h v 12. týždni				
Celková populácia	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

- ^a Indukčná intravenózna liečba guselkumabom 200 mg v 0., 4. a 8. týždni – V tomto stĺpci boli skombinované dve liečebné skupiny s guselkumabom, keďže pacienti dostávali rovnaký režim intravenózne indukčnej dávky pred 12. týždňom.
- ^b Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150.
- ^c Ďalších 9 pacientov v skupine s placebom a 38 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 200 mg intravenózne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^d Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF alebo vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^g Odpoveď z hľadiska únavy je definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov vo formulári PROMIS-Fatigue Short form 7a.
- ^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabuľka 8: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b	Placebo (N = 72)	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov^c v týždni 48^f						
Celková populácia	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskopická odpoveď^d v 48. týždni^f						
Celková populácia	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 intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^c Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ^d Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Účastníci, ktorí v 12. týždni spĺňali kritériá nedostatočnej odpovede, boli v 48. týždni považovaní za pacientov bez odpovede bez ohľadu na rameno liečby.

Tabuľka 9: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni						
Celková populácia	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)

Endoskopická odpoveď^e v 48. týždniⁱ						
Celková populácia	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskopická remisia^f v 48. týždni						
Celková populácia	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Klinická remisia^g v 48. týždni						
Celková populácia	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Klinická remisia bez kortikosteroidov^h v 48. týždni^f						
Celková populácia	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Dlhotrvalá klinická remisiaⁱ v 48. týždni						
Celková populácia	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Remisia PRO-2^j v 48. týždni						
Celková populácia	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako $\geq 50\%$ zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^g Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .
- ^h Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ⁱ Dlhotrvalá klinická remisia je definovaná ako CDAI < 150 počas $\geq 80\%$ všetkých návštev medzi 12. a 48. týždňom (najmenej 8 z 10 návštev), ktoré musia zahŕňať 48. týždeň.
- ^j Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Odpovede v 48. týždni sa hodnotili bez ohľadu na klinickú odpoveď v 12. týždni

Tabuľka 10: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni			
Celková populácia	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)

Endoskopická odpoveď^g v 48. týždni			
Celková populácia	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskopická remisia^h v 48. týždni			
Celková populácia	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)
Klinická remisiaⁱ v 48. týždni			
Celková populácia	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.

^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.

^e Ďalších 14 pacientov v skupine s ustekinumabom, 21 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a 17 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^f Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^g Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .

V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu a telesnú hmotnosť.

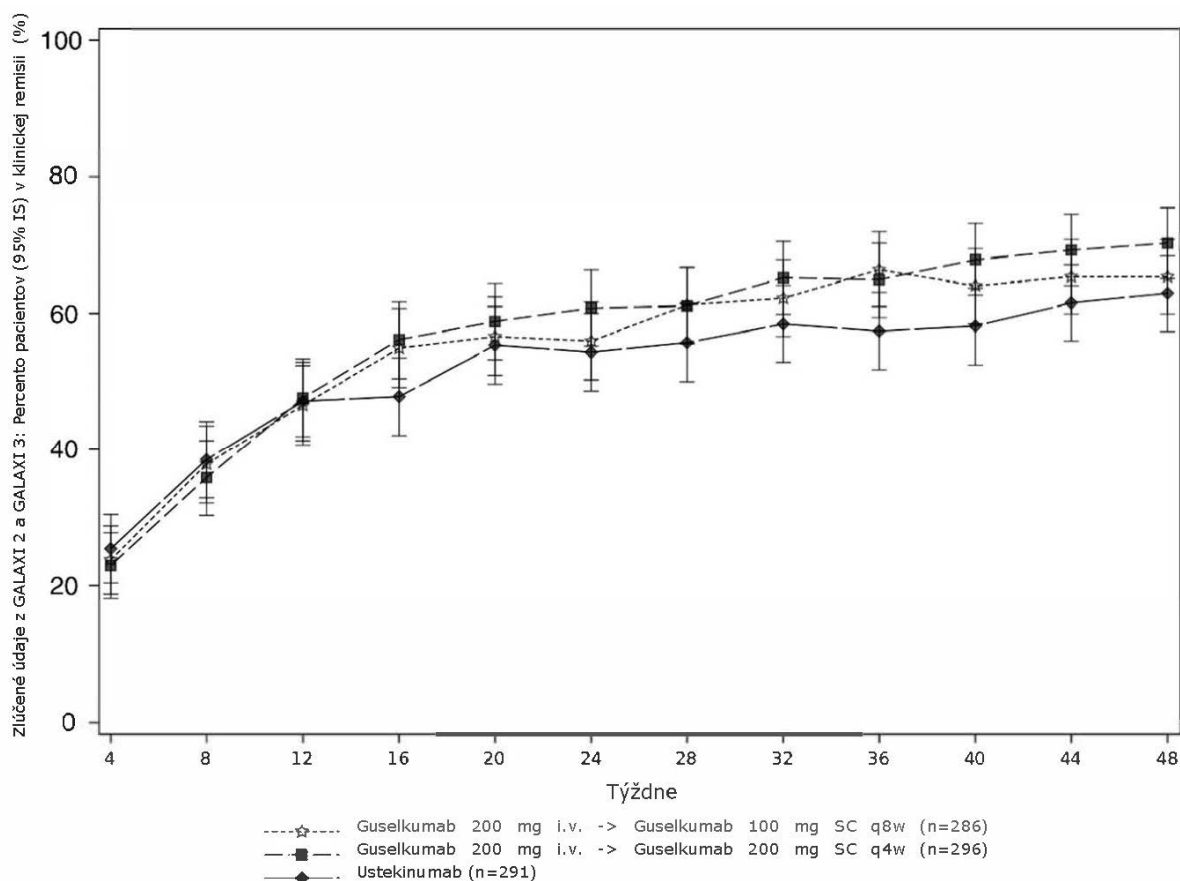
V zlúčenej analýze subpopulácií štúdií fázy III GALAXI mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z režimu udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní so 100 mg subkutánne q8w. Medzi týmito dvoma skupinami s odlišným dávkovaním guselkumabu sa pozoroval klinicky významný rozdiel u pacientov s hladinou CRP > 5 mg/l po ukončení indukcie, pokiaľ ide o cieľové ukazovatele klinickej remisie v 48. týždni

(100 mg subkutánne q8w: 54,1 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 71,0 %); endoskopickej odpovede v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 36,5 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 50,5 %); a remisia PRO-2 v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 51,8 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 61,7 %).

Klinická remisia v priebehu času

Skóre CDAI sa zaznamenávalo pri každej návšteve pacienta. Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa je uvedený na obrázku 3.

Obrázok 3: Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3



Kvalita života súvisiaca so zdravím

V porovnaní s východiskovým stavom sa v 12. týždni pozorovalo väčšie zlepšenie v skupinách liečených guselkumabom v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o kvalitu života špecifickú pre zápalové ochorenie čriev (IBD) hodnotenú celkovým skóre IBDQ. Zlepšenia sa v oboch štúdiách udržali do 48. týždňa.

GRAVITI

V štúdií fázy III GRAVITI bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre CDAI ≥ 220 a ≤ 450 a CD (SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 u pacientov s izolovaným ileálnym ochorením) a priemerné denné skóre SF ≥ 4 alebo priemerné denné skóre AP ≥ 2 .

V štúdií GRAVITI boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na podávanie guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 100 mg q8w subkutánne, alebo guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 200 mg q4w subkutánne, alebo placeba. Všetci pacienti v skupine s placebom, ktorí splnili záchranné kritériá, dostali indukčnú dávku guselkumabu 400 mg subkutánne v 16., 20. a 24. týždni, po ktorej nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w.

Celkovo bolo hodnotených 347 pacientov. Medián veku pacientov bol 36 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 58,5 % tvorili muži; 66 % belosi, 21,9 % Ázijci a 2,6 % černosi.

V štúdií GRAVITI u 46,4 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, 46,4 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 7,2 % predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 29,7 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 28,5 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v 12. týždni sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdií GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutánna injekcia ^a
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti		
Klinická remisia^b v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskopická odpoveď^f v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele		
Klinická odpoveď^g v 12. týždni		
Celková populácia	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
Remisia PRO-2^h v 12. Týždni		
Celková populácia	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni.

^b Klinická remisia: Skóre CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Ďalších 8 pacientov v skupine s placebom a 17 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 400 mg subkutánne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^f Endoskopická odpoveď: ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote skóre SES-CD.

^g Klinická odpoveď: ≥ 100-bodové zníženie skóre CDAI oproti východiskovej hodnote alebo skóre CDAI < 150.

^h Remisia PRO-2: priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.

Klinickú remisiu v 24. týždni dosiahol významne väčší podiel pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (60,9 % a 58,3 % oproti 21,4 %, obe hodnoty

$p < 0,001$). Klinickú remisiu v 48. týždni dosiahlo 60 % a 66,1 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w (obe hodnoty $p < 0,001$ v porovnaní s placebom).

Endoskopickú odpoveď v 48. týždni dosiahlo 44,3 % a 51,3 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w, v uvedenom poradí (obe p-hodnoty $< 0,001$ v porovnaní s placebom).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V štúdií GRAVITI sa v porovnaní s placebom pozorovalo klinicky významné zlepšenie kvality života špecifickej pre IBD hodnotené pomocou celkového skóre IBDQ v 12. a 24. týždni.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s guselkumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre ulceróznou kolitídu a Crohnovu chorobu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcie zdravým osobám dosiahol guselkumab priemernú hodnotu ($\pm$ SD) maximálnej koncentrácie v sére (C_{max}) $8,09 \pm 3,68 \mu\text{g/ml}$ za približne 5,5 dňa po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť guselkumabu po jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcii zdravým osobám sa odhaduje na približne 49 %.

U pacientov s ložiskovou psoriázou po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a následne každých 8 týždňov bola rovnovážna koncentrácia guselkumabu v sére dosiahnutá do 20. týždňa. Priemerné ($\pm$ SD) rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére v dvoch štúdiách fázy III na pacientoch s ložiskovou psoriázou boli $1,15 \pm 0,73 \mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84 \mu\text{g/ml}$. Farmakokinetika guselkumabu u pacientov so psoriatickou artritídou bola podobná ako u pacientov so psoriázou. Po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a potom každých 8 týždňov bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave tiež približne $1,2 \mu\text{g/ml}$. Po subkutánnom podávaní guselkumabu 100 mg každé 4 týždne bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave približne $3,8 \mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu bola u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobná. Po odporúčanom režime intravenózne indukčnej dávky guselkumabu 200 mg v 0., 4. a 8. týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou $68,27 \mu\text{g/ml}$ a u pacientov s Crohnovou chorobou $70,5 \mu\text{g/ml}$.

Po odporúčanom režime subkutánnej indukčnej dávky guselkumabu 400 mg v 0., 4. a 8. týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou odhadnutá na $28,8 \mu\text{g/ml}$ a u pacientov s Crohnovou chorobou na $27,7 \mu\text{g/ml}$. Celková systémová expozícia (AUC) po odporúčanom režime indukčnej dávky bola po subkutánnej a intravenózne indukčii podobná.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s ulceróznou kolitídou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne $1,4 \mu\text{g/ml}$ resp. $10,7 \mu\text{g/ml}$.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s Crohnovou chorobou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne $1,2 \mu\text{g/ml}$ resp. $10,1 \mu\text{g/ml}$.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám sa pohyboval približne v rozsahu 7 až 10 l v rámci všetkých štúdií.

Biotransformácia

Presná dráha, prostredníctvom ktorej sa guselkumab metabolizuje, nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že ako humánna IgG mAb, sa guselkumab rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

V rámci všetkých štúdií sa priemerný systémový klírens (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám pohyboval v rozsahu od 0,288 do 0,479 l/deň. V rámci všetkých štúdií bol priemerný polčas ($T_{1/2}$) guselkumabu u zdravých osôb približne 17 dní a približne 15 až 18 dní u pacientov s ložiskovou psoriázou a približne 17 dní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo s Crohnovou chorobou.

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že súbežné používanie NSAID, AZA, 6-MP, perorálnych kortikosteroidov a csDMARD, ako je MTX, nemalo vplyv na klírens guselkumabu.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovej subkutánnej injekcii v dávkach od 10 mg do 300 mg zdravým osobám alebo pacientom s ložiskovou psoriázou sa systémová expozícia guselkumabu (C_{max} a AUC) zvyšovala spôsobom približne úmerným dávke. Koncentrácie guselkumabu v sére boli po intravenóznom podaní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo s Crohnovou chorobou približne úmerné dávke.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika guselkumabu u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nebola stanovená.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie so staršími pacientmi. Spomedzi 1 384 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zaradených do analýzy populačnej farmakokinetiky bolo 70 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, vrátane 4 pacientov, ktorí mali 75 rokov alebo boli starší. Zo 746 pacientov so psoriatickou artritídou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III bolo celkovo 38 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a žiadni pacienti neboli vo veku 75 rokov alebo starší. Z 859 pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy II/III a zahrnutí do populačnej farmakokinetickej analýzy, bolo celkovo 52 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 9 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Z 1 009 pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zahrnutí do populačnej farmakokinetickej analýzy, bolo celkovo 39 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 5 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Analýzy populačnej farmakokinetiky u pacientov s ložiskovou psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nepreukázali žiadne zjavné zmeny v odhadoch CL/F u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, čo naznačuje, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia za účelom stanovenia vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku guselkumabu. Predpokladá sa, že renálna eliminácia intaktného guselkumabu, t. j. IgG mAb, bude nízka a menej významná; podobne sa predpokladá, že porucha funkcie pečene neovplyvní klírens guselkumabu, keďže IgG mAb sa eliminujú hlavne prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu. Na základe populačných farmakokinetických analýz nemal klírens kreatinínu alebo funkcia pečene významný vplyv na klírens guselkumabu.

Telesná hmotnosť

Klírens a distribučný objem guselkumabu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou, avšak pozorované údaje z klinických štúdií naznačujú, že úprava dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť nie je opodstatnená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, toxicity na reprodukciu a vývin pred a po narodení neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní makakom dlhochvostým bol guselkumab dobre znášaný pri intravenóznom a subkutánnom podávaní. Subkutánna dávka 50 mg/kg podaná opiciam jedenkrát za týždeň viedla k hodnotám expozície (AUC), ktoré boli najmenej 23-krát vyššie ako maximálne klinické expozície po dávke 200 mg podanej intravenózne. Navyše nebola zaznamenaná žiadna nežiaduca imunotoxicita ani farmakologické vplyvy na kardiovaskulárnu bezpečnosť počas trvania štúdií toxicity po opakovanom podávaní ani vo farmakologickej štúdii zameranej na kardiovaskulárnu bezpečnosť u makakov dlhochvostých.

V histopatologických vyšetreniach zvierat liečených až do 24 týždňov ani po 12-týždňovom období rekonvalescencie, počas ktorého bolo liečivo detegovateľné v sére, neboli pozorované žiadne preneoplastické zmeny.

S guselkumabom sa neuskutočnili štúdie mutagenity alebo karcinogenity.

Guselkumab nebolo možné detegovať v materskom mlieku makakov dlhochvostých, keď sa meranie uskutočnilo na 28. deň po pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené injekčné pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2 ml roztok v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke s brómobutylovou gumovou zátkou, s pripevnenou ihlou a krytom ihly, zostavenými v automatickom ochrannom kryte ihly.

Tremfya je dostupná v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibaleníach obsahujúcich 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom injekčnom pere

2 ml roztoku v naplnenej sklenenej injekčnej striekačke s brómobutylovou gumovou zátkou, ktorá je nasadená v naplnenom injekčnom pere s automatickým ochranným krytom ihly.

Tremfya je dostupná v balení obsahujúcom jedno naplnené injekčné pero a v multibalení obsahujúcom 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné perá.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Po vybratí naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného injekčného pera z chladničky nechajte naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené injekčné pero v škatuli a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút pred injekčným podaním Tremfye. Naplnenou injekčnou striekačkou alebo naplneným injekčným perom sa nemá triasť.

Odporúča sa pred použitím vizuálne skontrolovať naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené injekčné pero. Roztok má byť číry, bezfarebný až svetložltý a môže obsahovať niekoľko malých bielych alebo priesvitných častíc. Tremfya sa nemá použiť, ak je roztok kalný alebo zafarbený alebo obsahuje veľké častice.

Každé balenie sa dodáva s letákom obsahujúcim „Návod na použitie“, ktorý ucelene opisuje prípravu a podanie naplnenej injekčnej striekačky alebo naplneného injekčného pera.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

EU/1/17/1234/006 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/17/1234/007 2 naplnené injekčné striekačky

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere

EU/1/17/1234/008 1 naplnené pero

EU/1/17/1234/009 2 naplnené perá

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 200 mg koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg guselkumabu v 20 ml roztoku (10 mg/ml). Po zriedení obsahuje každý ml 0,8 mg guselkumabu.

Guselkumab je plne humánna imunoglobulín G1 lambda (IgG1 λ) monoklonálna protilátka (mAb), ktorá vzniká v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) použitím rekombinantnej DNA technológie.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 10 mg polysorbátu 80 (E433) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok.

Roztok je číry a bezfarebný až svetložltý s cieľovým pH 5,8 a približnou osmolaritou 302,7 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ulcerózna kolitída

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď buď na konvenčnú, alebo na biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

Crohnova choroba

Tremfya je indikovaná na liečbu dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď alebo stratili odpoveď na konvenčnú alebo biologickú liečbu alebo ju netolerovali.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Tento liek je určený na podávanie pod vedením a dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ochorení, na ktoré je indikovaný.

Guselkumab 200 mg koncentrát na infúzny roztok sa má používať len na indukčnú dávku.

Dávkovanie

Ulcerózna kolitída

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni.

alebo

- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pozri SPC pre Tremfyu 100 mg injekčný roztok a 200 mg injekčný roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Crohnova choroba

Odporúča sa jeden z nasledujúcich dvoch režimov indukčnej dávky:

- 200 mg podávaná intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni.
- alebo
- 400 mg podávaná subkutánnou injekciou (podávaná ako dve po sebe idúce injekcie po 200 mg) v 0., 4. a 8. týždni. Pozri SPC pre Tremfyu 200 mg koncentrát na infúzny roztok.

Po ukončení režimu indukčnej dávky je odporúčaná udržiavacia dávka od 16. týždňa 100 mg podávaná subkutánnou injekciou každých 8 týždňov (q8w). Alternatívne sa u pacientov, u ktorých sa podľa klinického posúdenia nepreukáže adekvátny terapeutický prínos indukčnej liečby, môže zvážiť udržiavacia dávka 200 mg podávaná subkutánnou injekciou od 12. týždňa a potom každé 4 týždne (q4w) (pozri časť 5.1). Pozri SPC pre Tremfyu 100 mg injekčný roztok a 200 mg koncentrát na infúzny roztok.

Počas liečby guselkumabom sa môže pokračovať v podávaní imunomodulátorov a/alebo kortikosteroidov. U pacientov, ktorí reagovali na liečbu guselkumabom, sa kortikosteroidy môžu znížiť alebo vysadiť v súlade so štandardnou starostlivosťou.

V prípade pacientov, u ktorých sa po 24 týždňoch liečby nepreukázal terapeutický prínos, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Vynechanie dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky, dávka má byť podaná čo najskôr. Následne sa má v dávkovaní pokračovať podľa pôvodného časového plánu.

Špeciálne skupiny pacientov

Starší ľudia

Nie je potrebná úprava dávky (pozri časť 5.2).

O pacientoch vo veku ≥ 65 rokov sú obmedzené informácie a o pacientoch vo veku ≥ 75 rokov veľmi obmedzené informácie (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek alebo pečene

Použitie Tremfy sa neskúmalo v tejto populácii pacientov. Všeobecne sa nepredpokladá, že tieto stavy budú mať významný vplyv na farmakokinetické vlastnosti monoklonálnych protilátok a nepovažuje sa za potrebné upravovať dávkovanie. Ďalšie informácie o eliminácii guselkumabu, pozri časť 5.2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Tremfye u detí a dospievajúcich s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tremfya 200 mg koncentrát na infúzny roztok je len na intravenózne použitie. Má sa podávať v priebehu najmenej jednej hodiny. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie. Pokyny na riedenie lieku pred podaním sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Závažná precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza, pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Infekcie

Guselkumab môže zvýšiť riziko infekcie. Liečba sa nemá začať u pacientov s klinicky významnou, aktívnou infekciou, kým infekcia neustúpi alebo nie je primerane liečená.

Pacientov liečených guselkumabom treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc v prípade, ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej chronickej alebo akútnej infekcie. Ak sa u pacienta rozvinie klinicky významná alebo vážna infekcia, alebo neodpovedá na štandardnú liečbu, je potrebné pacienta starostlivo sledovať a liečba sa má ukončiť, kým nie je infekcia vyliečená.

Vyšetrenie tuberkulózy pred liečbou

Pred začatím liečby sa má pacient vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy (TB). U pacientov užívajúcich guselkumab sa majú sledovať prejavy a príznaky aktívnej TB počas liečby a po nej. Antituberkulózná liečba sa má zvážiť pred začatím liečby u pacientov s latentnou alebo aktívnou TB v anamnéze, u ktorých nie je možné zaručiť adekvátny priebeh liečby.

Precitlivosť

V postmarketingovom sledovaní boli hlásené vážne reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Niektoré vážne reakcie z precitlivosti sa vyskytli niekoľko dní po liečbe guselkumabom vrátane prípadov žihľavky a dyspnoe. Ak sa vyskytne vážna reakcia z precitlivosti, podávanie guselkumabu sa má ihneď ukončiť a má sa pristúpiť k náležitej liečbe.

Zvýšené hodnoty pečeňových transamináz

V klinických štúdiách so psoriatickou artritídou sa pozorovala zvýšená incidencia zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov u pacientov liečených guselkumabom q4w v porovnaní s pacientmi liečenými guselkumabom q8w alebo placebom (pozri časť 4.8).

Pri predpisovaní guselkumabu q4w pri psoriatickej artritíde sa odporúča vyhodnotenie pečeňových enzýmov na začiatku liečby a naďalej v rámci bežnej liečby pacienta. Ak sa spozoruje zvýšenie alanínaminotransferázy [ALT] alebo aspartátaminotransferázy [AST] a existuje podozrenie na poškodenie pečene vyvolané liekom, liečba sa má dočasne prerušiť, kým sa táto diagnóza nevytlúči.

Imunizácia

Pred začatím liečby sa má zvážiť dokončenie všetkých príslušných imunizácií podľa platných imunizačných pokynov. Pacientom liečeným guselkumabom sa nemajú súbežne podávať živé vakcíny. K dispozícii nie sú žiadne údaje o odpovedi na živé alebo inaktivované vakcíny.

Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa má liečba prerušiť po dobu najmenej 12 týždňov po poslednej dávke a k liečbe sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní. Predpisujúci lekári sa majú oboznámiť so Súhrnom charakteristických vlastností daných vakcín kvôli podrobnejším informáciám a pokynom o súbežnom podávaní imunosupresív po očkovaní.

Pomocné látky so známym účinkom

Obsah polysorbátu 80

Tento liek obsahuje 10 mg polysorbátu 80 (E433) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie so substrátmi CYP450

V štúdií fázy I u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou neboli zmeny systémovej expozície (C_{max} a AUC_{inf}) midazolamu, S-warfarínu, omeprazolu, dextrometorfanu a kofeínu po jednorazovej dávke guselkumabu klinicky významné, čo naznačuje, že interakcie medzi guselkumabom a substrátmi rôznych enzýmov CYP (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP1A2) sú nepravdepodobné. Úprava dávky nie je potrebná, keď sa guselkumab podáva súbežne so substrátmi CYP450.

Súbežná imunosupresívna liečba alebo fototerapia

V štúdiách so psoriázou sa bezpečnosť a účinnosť guselkumabu v kombinácii s imunosupresívami vrátane biologík alebo fototerapie nehodnotila. V štúdiách so psoriatickou artritídou sa nezdalo, že by súbežné užívanie metotrexátu (MTX) ovplyvnilo bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

V štúdiách s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nemalo súbežné užívanie imunomodulátorov (napr. azatioprinu [AZA], 6-merkaptopurínu [6-MP]) alebo kortikosteroidov zjavný vplyv na bezpečnosť alebo účinnosť guselkumabu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a počas najmenej 12 týždňov po liečbe.

Gravidita

Údaje o použití guselkumabu u gravidných žien sú obmedzené. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa používaniu Tremfy počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa guselkumab vylučuje do ľudského materského mlieka. Je známe, že sa ľudské IgG vylučujú do materského mlieka počas prvých niekoľkých dní po pôrode a klesajú na nízke koncentrácie krátko potom; následkom toho nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa počas tohto obdobia. Treba prijať rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo nepoužívať liečbu Tremfyou so zreteľom na prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu. Ďalšie informácie o vylučovaní guselkumabu do mlieka zvierat (makak dlhochvostý), pozri časť 5.3.

Fertilita

Vplyv guselkumabu na fertilitu u ľudí sa neskúmal. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tremfya nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou reakciou boli infekcie dýchacích ciest (približne 8 % pacientov v štúdiách s ulceróznou kolitídou, 11 % pacientov v štúdiách s Crohnovou chorobou a 15 % pacientov v klinických štúdiách so psoriázou a psoriatickou artritídou).

Celkový bezpečnostný profil u pacientov liečených Tremfyou je u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobný.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľkách

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií z klinických štúdií zameraných na liečbu psoriázy, psoriatickej artritídy, ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby, ako aj nežiaducich reakcií z postmarketingových sledovaní. Nežiaduce reakcie sú usporiadané podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov). V rámci skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie zoradené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Infekcie dýchacích ciest
	Menej časté	Infekcie herpes simplex
	Menej časté	Mykotické infekcie
	Menej časté	Gastroenteritída
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť
	Zriedkavé	Anafylaxia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
	Menej časté	Urtikária
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Artralgia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Reakcie v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšené hladiny transamináz
	Menej časté	Znížený počet neutrofilov

Opis vybraných nežiaducich reakcií*Zvýšené hladiny transamináz*

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou boli počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálne výsledky pečeňových testov, hypertransaminazémiu) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (8,6 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q4w a 8,3 % v skupine so subkutánnym režimom 100 mg q8w) ako v skupine s placebom (4,6 %). Počas 1 roka boli nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (ako sú uvedené vyššie) hlásené u 12,9 % pacientov v skupine s režimom q4w a u 11,7 % pacientov v skupine s režimom q8w.

Na základe laboratórnych hodnotení bola väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) ≤ 3 -násobok hornej hranice normálu (HHN). Zvýšenie hladín transamináz od > 3 do ≤ 5 -násobku HHN a > 5 -násobok HHN sa vyskytovalo s nízkou frekvenciou a bolo častejšie v skupine s guselkumabom q4w ako v skupine s guselkumabom q8w (Tabuľka 2). Podobné rozloženie frekvencie podľa závažnosti a podľa liečebnej skupiny bolo pozorované do konca 2-ročnej klinickej štúdie fázy III so psoriatickou artritídou.

Tabuľka 2: Frekvencia pacientov so zvýšením hladín transamináz od začiatku liečby v dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou

	Do týždňa 24 ^a			Do 1 roka ^b	
	Placebo n = 370 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c	guselkumab 100 mg q8w n = 373 ^c	guselkumab 100 mg q4w n = 371 ^c
ALT					
> 1 až ≤ 3 x HHN	30,0 %	28,2 %	35,0 %	33,5 %	41,2 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	1,4 %	1,1 %	2,7 %	1,6 %	4,6 %
> 5 x HHN	0,8 %	0,8 %	1,1 %	1,1 %	1,1 %
AST					
> 1 až ≤ 3 x HHN	20,0 %	18,8 %	21,6 %	22,8 %	27,8 %
> 3 až ≤ 5 x HHN	0,5 %	1,6 %	1,6 %	2,9 %	3,8 %
> 5 x HHN	1,1 %	0,5 %	1,6 %	0,5 %	1,6 %

^a placebom kontrolované obdobie.

^b pacienti, ktorí boli na začiatku randomizovaní na placebo a prešli na guselkumab, nie sú zahrnutí.

^c počet pacientov s aspoň jedným hodnotením špecifického laboratórneho testu od začiatku štúdie v rámci časového obdobia.

V klinických štúdiách so psoriázou bola počas jedného roka frekvencia zvýšených hladín transamináz (ALT a AST) pre dávku guselkumabu q8w podobná frekvencii pozorovanej pre dávku guselkumabu q8w v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou. Počas 5 rokov sa incidencia zvýšených hladín transamináz pri liečbe guselkumabom z roka na rok nezvyšovala. Väčšina prípadov zvýšených hladín transamináz bola $\leq 3 \times \text{HHN}$.

Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas indukčného obdobia kontrolovaného placebom (0 – 12. týždeň) nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz a zvýšené výsledky pečeňových testov) hlásené častejšie v skupinách liečených guselkumabom (1,7 % pacientov) ako v skupine s placebom (0,6 % pacientov). V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené nežiaduce reakcie v podobe zvýšených hladín transamináz (to zahŕňa zvýšenú hladinu ALT, zvýšenú hladinu AST, zvýšenú hladinu pečeňových enzýmov, zvýšené hladiny transamináz, abnormálnu funkciu pečene a zvýšené výsledky pečeňových testov) u 3,4 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 4,1 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 2,4 % v skupine s placebom.

Na základe laboratórnych hodnotení v zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou bola frekvencia zvýšenej hladiny ALT alebo AST nižšia ako frekvencia pozorovaná v klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou sa v priebehu obdobia kontrolovaného placebom (12. týždeň) u pacientov liečených guselkumabom zaznamenali zvýšené hladiny ALT (< 1 % pacientov) a AST (< 1 % pacientov) $\geq 3 \times \text{HHN}$. V zlúčených klinických štúdiách fázy II a fázy III s Crohnovou chorobou boli počas sledovaného obdobia približne jeden rok hlásené zvýšené hladiny ALT a/alebo AST $\geq 3 \times \text{HHN}$ u 2,7 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 2,6 % pacientov v skupine liečenej guselkumabom 100 mg subkutánne q8w v porovnaní s 1,9 % v skupine s placebom. Vo väčšine prípadov bolo zvýšenie hladín transamináz prechodné a neviedlo k ukončeniu liečby.

Znížený počet neutrofilov

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bola počas obdobia kontrolovaného placebom nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená častejšie v skupine liečenej guselkumabom (0,9 %) ako v skupine s placebom (0 %). Počas 1 roka bola nežiaduca reakcia v podobe zníženého počtu neutrofilov hlásená u 0,9 % pacientov liečených guselkumabom. Vo väčšine prípadov bol pokles počtu neutrofilov v krvi mierny, prechodný, nebol spojený s infekciou a neviedol k ukončeniu liečby.

Gastroenteritída

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou sa počas placebom kontrolovaného obdobia častejšie vyskytla gastroenteritída v skupine liečenej guselkumabom (1,1 %) ako v skupine s placebom (0,7 %). Do 264. týždňa hlásilo gastroenteritídu 5,8 % pacientov liečených guselkumabom. Nežiaduca reakcia gastroenteritída nebola vážna a do 264. týždňa neviedla k ukončeniu liečby guselkumabom. Výskyt gastroenteritídy pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom bol podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

Reakcie v mieste podania injekcie

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriázou súviselo s reakciami v mieste podania injekcie do 48. týždňa 0,7 % injekcií guselkumabu a 0,3 % injekcií s placebom. Do 264. týždňa súviselo s reakciami v mieste podania injekcie 0,4 % injekcií guselkumabu. Reakcie v mieste podania injekcie boli všeobecne miernej alebo strednej závažnosti; žiadna nebola vážna a jedna viedla k ukončeniu liečby guselkumabom.

V dvoch klinických štúdiách fázy III so psoriatickou artritídou bol až do 24. týždňa počet pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie, nízky a mierne vyšší v skupinách

s guselkumabom ako v skupine s placebom; 5 (1,3 %) pacientov v skupine s guselkumabom q8w, 4 (1,1 %) pacienti v skupine s guselkumabom q4w a 1 (0,3 %) pacient v skupine s placebom. Jeden pacient prerušil liečbu guselkumabom z dôvodu reakcie v mieste podania injekcie počas placebom kontrolovanej fázy klinických štúdií so psoriatickou artritídou. Počas 1 roka bol podiel pacientov hlásiacich 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie 1,6 % v skupine s guselkumabom q8w a 2,4 % v skupine q4w. Celkovo bol výskyt infekcií súvisiacich s reakciami v mieste podania injekcie pozorovaný v klinických štúdiách so psoriatickou artritídou počas obdobia kontrolovaného placebom podobný ako v klinických štúdiách so psoriázou.

V klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy do 44. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania guselkumabu, 7,9 % (2,5 % injekcií) v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w (guselkumab 200 mg sa v klinickej štúdii fázy III zameranej na udržiavaciu liečbu ulceróznej kolitídy podával ako dve 100 mg injekcie) a žiadne reakcie v mieste podania v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna a žiadne neboli závažné.

V klinických štúdiách II. a III. fázy s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie na guselkumab, 4,1 % (0,8 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 1,4 % (0,6 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala guselkumab 200 mg intravenózne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Celkovo boli reakcie v mieste podania injekcie mierne; žiadne neboli závažné.

V klinickej štúdii fázy III s Crohnovou chorobou do 48. týždňa bol podiel pacientov, ktorí hlásili 1 alebo viac reakcií v mieste podania injekcie na guselkumab, 7 % (1,3 % injekcií) v liečebnej skupine, ktorá dostávala 400 mg subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 200 mg subkutánne q4w, a 4,3 % (0,7 % injekcií) pacientov v skupine, ktorá dostávala 400 mg guselkumabu subkutánne ako indukčnú liečbu a následne 100 mg subkutánne q8w. Väčšina reakcií v mieste podania bola mierna; žiadne neboli závažné.

Imunogenicita

Imunogenicita guselkumabu bola hodnotená pomocou citlivej a samotné liečivo tolerujúcej imunologickej skúšky.

V zlúčených analýzach štúdií fázy II a fázy III u pacientov so psoriázou a psoriatickou artritídou sa za 52 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli u 5 % (n = 145) pacientov liečených guselkumabom. Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 8 % (n = 12) protilátky, ktoré boli zaradené ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,4 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V zlúčených analýzach fázy III u pacientov so psoriázou sa za 264 týždňov liečby protilátky proti liečivu vyvinuli približne u 15 % pacientov liečených guselkumabom. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 5 % protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 0,76 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu sa nespájali s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania injekcie.

V súhrnných analýzach fázy II a fázy III u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa približne u 12 % (n = 58) pacientov liečených guselkumabom do 56 týždňov vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vytvorili protilátky proti liečivu, malo približne 16 % (n = 9) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce, čo sa rovná 2 % všetkých pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 24. týždňa u pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli liečení subkutánnou indukciou a následne subkutánnou udržiavacou liečbou, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

V zlúčených analýzach fázy II a fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení intravenóznou indukciou nasledovanou subkutánnym režimom udržiavacej dávky, sa približne u 5 % (n = 30) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z pacientov, u ktorých sa vyvinuli protilátky proti liečivu, malo približne 7 % (n = 2) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 0,3 % pacientov liečených guselkumabom. V analýze fázy III do 48. týždňa u pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli liečení subkutánnym indukčným a následne subkutánnym udržiavacím dávkovacím režimom, sa u približne 9 % (n = 24) pacientov liečených guselkumabom vyvinuli protilátky proti liečivu. Z týchto pacientov malo 13 % (n = 3) protilátky, ktoré boli klasifikované ako neutralizujúce protilátky, čo sa rovná 1 % pacientov liečených guselkumabom. Protilátky proti liečivu neboli spojené s nižšou účinnosťou alebo vznikom reakcií v mieste podania.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu sa pri návšteve, na ktorej bola podaná jednorazová dávka, podávali intravenózne dávky guselkumabu do 1 200 mg, ako aj subkutánne dávky do 400 mg. V prípade predávkovania sa musí pacient sledovať, či sa uňho neobjavia akékoľvek prejavy alebo príznaky nežiaducich reakcií, a okamžite sa musí podať vhodná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory interleukínu, ATC kód: L04AC16.

Mechanizmus účinku

Guselkumab je humánna monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 λ , ktorá sa selektívne viaže na proteín interleukín 23 (IL-23) s vysokou špecifickosťou a afinitou cez väzobné miesto pre antigén. IL-23 je cytokín, ktorý sa podieľa na zápalovej a imunitnej odpovedi. Tým, že guselkumab blokuje IL-23 a bráni mu vo väzbe na jeho receptor, inhibuje bunkovú signalizáciu závislú od IL-23 a uvoľňovanie prozápalových cytokínov.

Hladiny IL-23 sú v koži pacientov s ložiskovou psoriázou zvýšené. U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou sú hladiny IL-23 v tkanive hrubého čreva zvýšené. V modeloch *in vitro* sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím narúša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze, psoriatickej artritíde, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23.

Ukázalo sa, že myeloidné bunky exprimujúce Fc-gama receptor 1 (CD64) sú dominantným zdrojom IL-23 v zapálenom tkanive pri psoriáze, ulceróznej kolitíde a Crohnovej chorobe. Guselkumab preukázal *in vitro* blokovanie IL-23 a väzbu na CD64. Tieto výsledky naznačujú, že guselkumab je schopný neutralizovať IL-23 v bunkovom zdroji zápalu.

Farmakodynamické účinky

V štúdií fázy I viedla liečba guselkumabom k zníženej expresii génov cesty IL-23/Th17 a expresných profilov génu súvisiaceho s psoriázou, ako bolo preukázané analýzami mRNA získanými z biopsií

kožných lézií pacientov s ložiskovou psoriázou v 12. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. V rovnakej štúdií fázy I viedla v 12. týždni liečba guselkumabom k zlepšeniu histologických meradiel psoriázy, vrátane zníženia hrúbky pokožky a hustoty T-buniek. Navyše boli v štúdiách fázy II a III s ložiskovou psoriázou pozorované znížené hladiny IL-17A, IL-17F a IL-22 v sére pacientov liečených guselkumabom v porovnaní s placebom. Tieto výsledky sú v súlade s klinickým prínosom pozorovaným pri liečbe ložiskovej psoriázy guselkumabom.

U pacientov so psoriatickou artritídou v štúdiách fázy III boli na začiatku liečby zvýšené hladiny proteínov akútnej fázy v sére vrátane C-reaktívneho proteínu, sérového amyloidu A a IL-6 a efektorových cytokínov lymfocytov Th17 IL-17A, IL-17F a IL-22. Guselkumab znížil hladiny týchto proteínov do 4 týždňov od začiatku liečby. Guselkumab ďalej znížil hladiny týchto proteínov do 24. týždňa v porovnaní s východiskovou hodnotou a tiež s placebom.

U pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou viedla liečba guselkumabom k poklesu zápalových markerov vrátane C-reaktívneho proteínu (CRP) a fekálneho kalprotektínu do 12. týždňa indukčnej liečby, ktorý sa udržal počas jedného roka udržiavacej liečby. Hladiny sérových proteínov IL-17A, IL-22 a IFN γ sa znížili už v 4. týždni a ďalej klesali až do 12. týždňa indukčnej liečby. Guselkumab znížil aj hladiny RNA IL-17A, IL-22 a IFN γ z biopsie sliznice hrubého čreva v 12. týždni.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Ulcerózna kolitída

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III (štúdia intravenózne indukčnej liečby QUASAR, štúdia udržiavacej liečby QUASAR a štúdia subkutánnej indukčnej liečby ASTRO) u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP), biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), inhibítory Janusovej kinázy (JAK) a/alebo modulátory receptora sfingozín-1-fosfátu (S1PRM), čo platí iba pre ASTRO. Okrem toho sa účinnosť a bezpečnosť guselkumabu hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií fázy IIb na stanovenie indukčnej dávky (štúdia rozsahu indukčnej dávky QUASAR), do ktorej bola zaradená podobná populácia pacientov s ulceróznou kolitídou ako do štúdie indukčnej liečby fázy III.

Aktivita ochorenia sa hodnotila pomocou modifikovaného Mayo skóre (mMS), čo je 3-zložkové Mayo skóre (0 – 9), ktoré pozostáva zo súčtu nasledujúcich čiastkových skóre (0 až 3 pre každé čiastkové skóre): frekvencia stolice (z angl. stool frequency, SFS), rektálne krvácanie (z angl. rectal bleeding, RBS) a nálezy na centrálne kontrolovanej endoskopii (ES). Stredne ťažká až ťažká aktívna ulcerózna kolitída bola definovaná ako mMS medzi 5 a 9, RBS $\geq$ 1 a ES 2 (definované výrazným erytémom, chýbajúcou cievnu štruktúrou, krehkosťou a/alebo eróziami) alebo ES 3 (definované spontánnym krvácaním a ulceráciou).

Štúdia indukčnej liečby: QUASAR IS

V štúdií indukčnej liečby QUASAR IS boli pacienti randomizovaní v pomere 3:2, aby dostávali buď guselkumab 200 mg, alebo placebo intravenóznou infúziou v 0., 4. a 8. týždni. Celkovo bolo hodnotených 701 pacientov. Na začiatku bol medián mMS 7, pričom 35,5 % pacientov malo východiskový mMS 5 až 6 a 64,5 % pacientov malo mMS 7 až 9 a 67,9 % pacientov malo východiskový ES 3. Medián veku bol 39 rokov (v rozmedzí od 18 do 79 rokov); 43,1 % tvorili ženy; 72,5 % belosi, 21,4 % Ázijci a 1 % černosi.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, MTX, 6-MP, AZA a/alebo perorálnych kortikosteroidov. Na začiatku liečby dostávalo 72,5 % pacientov aminosalicyláty, 20,8 % pacientov imunomodulátory (MTX, 6-MP alebo AZA) a 43,1 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba alebo inhibítory JAK neboli povolené.

U 49,1 % pacientov predtým zlyhala aspoň jedna biologická liečba a/alebo inhibítor JAK. U 87,5 % z týchto pacientov predtým zlyhal blokátor TNF, u 54,1 % zlyhal vedolizumab a u 18 % zlyhal inhibítor JAK a u 47,4 % zlyhala liečba dvoma alebo viacerými z týchto terapií. Celkovo 48,4 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK a 2,6 % pacientov bolo predtým liečených biologickým liekom alebo inhibítorom JAK, ale u nich nedošlo k zlyhaniu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná podľa mMS v 12. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 3).

V skupine liečenej guselkumabom bol v 12. týždni významne väčší podiel pacientov v klinickej remisii v porovnaní so skupinou s placebom.

Tabuľka 3: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni štúdie QUASAR IS

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 200 mg intravenózne indukčná dávka ^a %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)
Klinická remisia^b			
Celková populácia	8 % (n = 280)	23 % (n = 421)	15 % (10 %, 20 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	12 % (n = 137)	32 % (n = 202)	20 % (12 %, 28 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 14 %)
Symptomatická remisia^f			
Celková populácia	21 % (n = 280)	50 % (n = 421)	29 % (23 %, 36 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	26 % (n = 137)	60 % (n = 202)	34 % (24 %, 44 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	14 % (n = 136)	38 % (n = 208)	24 % (16 %, 33 %)
Endoskopické hojenie^g			
Celková populácia	11 % (n = 280)	27 % (n = 421)	16 % (10 %, 21 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	17 % (n = 137)	38 % (n = 202)	21 % (12 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	5 % (n = 136)	15 % (n = 208)	10 % (4 %, 16 %)
Klinická odpoveď^h			
Celková populácia	28 % (n = 280)	62 % (n = 421)	34 % (27 %, 41 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	35 % (n = 137)	71 % (n = 202)	36 % (26 %, 46 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	20 % (n = 136)	51 % (n = 208)	32 % (22 %, 41 %)
Histologicko-endoskopické hojenie slizniceⁱ			
Celková populácia	8 % (n = 280)	24 % (n = 421)	16 % (11 %, 21 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	11 % (n = 137)	33 % (n = 202)	22 % (13 %, 30 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	4 % (n = 136)	13 % (n = 208)	9 % (3 %, 15 %)

Odpoveď z hľadiska únavy^j			
Celková populácia	21 % (n = 280)	41 % (n = 421)	20 % (13 %, 26 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	29 % (n = 137)	42 % (n = 202)	12 % (2 %, 23 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	13 % (n = 136)	38 % (n = 208)	25 % (17 %, 34 %)
Remisia podľa IBDQ^k			
Celková populácia	30 % (n = 280)	51 % (n = 421)	22 % (15 %, 29 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^d	34 % (n = 137)	62 % (n = 202)	28 % (18 %, 38 %)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK ^e	24 % (n = 136)	39 % (n = 208)	15 % (5 %, 25 %)

^a Guselkumab 200 mg ako intravenózna indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^c $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy (upravený podľa stratifikačných faktorov: stav zlyhania biologickej liečby a/alebo inhibítora JAK a súbežné užívanie kortikosteroidov na začiatku liečby).

^d Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom a 11 pacientov v skupine s guselkumabom absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy (JAK) pri ulceróznej kolitíde.

^f Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^g Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

^h Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie o $\geq 30\%$ a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

ⁱ Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v $< 5\%$ krypt, neprítomnosť deštrukcie krypt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.

^j Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.

^k Celkové skóre v Dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .

Do štúdie QUASAR IS a štúdie rozsahu indukčnej dávky QUASAR bolo zaradených aj 48 pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4 vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 . U pacientov s východiskovou hodnotou mMS 4 bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom, meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 12. týždni, zhodná s celkovou populáciou pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou.

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice sa u pacientov liečených guselkumabom pozorovalo už v 2. týždni a pokračovalo v znižovaní až do 12. týždňa.

Štúdia udržiavacej liečby: QUASAR MS

V štúdiu QUASAR MS sa hodnotilo 568 pacientov, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu QUASAR IS, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. V štúdiu QUASAR MS boli títo pacienti randomizovaní na podávanie subkutánneho udržiavacieho režimu buď guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov, guselkumabu 200 mg každé 4 týždne, alebo placeba počas 44 týždňov.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola klinická remisia definovaná na základe mMS v 44. týždni. Sekundárne cieľové ukazovatele v 44. týždni zahŕňali okrem iného symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú remisiu bez kortikosteroidov, histologické endoskopické hojenie sliznice, odpoveď z hľadiska únavy a remisiu podľa IBDQ (tabuľka 4).

V oboch skupinách liečených guselkumabom bol v 44. týždni v klinickej remisii významne väčší podiel pacientov v porovnaní s placebom.

Tabuľka 4: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 44. týždni štúdie QUASAR MS

Cieľový ukazovateľ ^f	Placebo %	Guselkumab 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe (95 % IS)	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia ^c					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	45 % (n = 188)	50 % (n = 190)	25 % (16 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	58 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	29 % (17 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	30 % (19 %; 42 %)	32 % (21 %; 44 %)
Symptomatická remisia ^h					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	70 % (n = 188)	69 % (n = 190)	32 % (23 %; 41 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	46 % (n = 108)	74 % (n = 105)	76 % (n = 96)	28 % (15 %; 40 %)	28 % (15 %; 41 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	24 % (n = 75)	65 % (n = 77)	60 % (n = 88)	39 % (26 %; 52 %)	37 % (23 %; 50 %)
Klinická remisia bez kortikosteroidov ⁱ					
Celková populácia ^d	18 % (n = 190)	45 % (n = 188)	49 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	29 % (20 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	24 % (12 %; 36 %)	27 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	7 % (n = 75)	40 % (n = 77)	40 % (n = 88)	32 % (21 %; 43 %)	34 % (23 %; 45 %)
Endoskopické hojenie ^j					
Celková populácia ^d	19 % (n = 190)	49 % (n = 188)	52 % (n = 190)	30 % (21 %; 38 %) ^e	31 % (22 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	26 % (n = 108)	53 % (n = 105)	59 % (n = 96)	27 % (15 %; 40 %)	30 % (18 %; 42 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	45 % (n = 77)	42 % (n = 88)	36 % (24 %; 48 %)	35 % (23 %; 46 %)
Histologicko-endoskopické hojenie sliznice ^k					
Celková populácia ^d	17 % (n = 190)	44 % (n = 188)	48 % (n = 190)	26 % (17 %; 34 %) ^e	30 % (21 %; 38 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	23 % (n = 108)	50 % (n = 105)	56 % (n = 96)	26 % (14 %; 38 %)	30 % (17 %; 42 %)

Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	38 % (n = 77)	39 % (n = 88)	28 % (16 %; 39 %)	31 % (20 %; 43 %)
Klinická odpoveď^l					
Celková populácia ^d	43 % (n = 190)	78 % (n = 188)	75 % (n = 190)	34 % (25 %; 43 %) ^e	31 % (21 %; 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	54 % (n = 108)	83 % (n = 105)	81 % (n = 96)	29 % (17 %; 41 %)	26 % (14 %; 39 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	28 % (n = 75)	70 % (n = 77)	67 % (n = 88)	41 % (27 %; 54 %)	39 % (26 %; 53 %)
Udržiavanie klinickej remisie v 44. týždni u pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po indukcii					
Celková populácia ^d	34 % (n = 59)	61 % (n = 66)	72 % (n = 69)	26 % (9 %; 43 %) ^m	38 % (23 %; 54 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^r	34 % (n = 41)	65 % (n = 43)	79 % (n = 48)	31 % (9 %; 51 %)	45 % (25 %; 62 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	27 % (n = 15)	60 % (n = 20)	56 % (n = 18)	33 % (-1 %; 62 %)	29 % (-6 %; 59 %)
Endoskopická normalizáciaⁿ					
Celková populácia ^d	15 % (n = 190)	35 % (n = 188)	34 % (n = 190)	18 % (10 %; 27 %) ^e	17 % (9 %; 25 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	20 % (n = 108)	38 % (n = 105)	42 % (n = 96)	17 % (6 %; 29 %)	17 % (6 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	8 % (n = 75)	31 % (n = 77)	24 % (n = 88)	21 % (10 %; 33 %)	16 % (6 %; 26 %)
Odpoveď z hľadiska únavy^o					
Celková populácia ^d	29 % (n = 190)	51 % (n = 188)	43 % (n = 190)	20 % (11 %; 29 %) ^e	13 % (3 %; 22 %) ^m
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	36 % (n = 108)	51 % (n = 105)	53 % (n = 96)	15 % (2 %; 28 %)	16 % (3 %; 29 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^g	19 % (n = 75)	47 % (n = 77)	32 % (n = 88)	27 % (13 %; 40 %)	13 % (1 %; 26 %)
Remisia podľa IBDQ^p					
Celková populácia ^d	37 % (n = 190)	64 % (n = 188)	64 % (n = 190)	26 % (17 %; 36 %) ^e	26 % (16 %; 35 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby a liečby inhibítorom JAK ^f	49 % (n = 108)	68 % (n = 105)	74 % (n = 96)	19 % (6 %; 32 %)	24 % (11 %; 37 %)

Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby a/alebo liečby inhibítorom JAK ^s	19 % (n = 75)	58 % (n = 77)	53 % (n = 88)	38 % (26 %; 50 %)	35 % (23 %; 48 %)
---	---------------	---------------	---------------	----------------------	----------------------

- ^a Guselkumab 100 mg ako subkutánna injekcia každých 8 týždňov po indukčnom režime.
- ^b Guselkumab 200 mg ako subkutánna injekcia každé 4 týždne po indukčnom režime.
- ^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).
- ^d Pacienti, ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^e $p < 0,001$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie.
- ^f Ďalších 7 pacientov v skupine s placebom, 6 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg a 6 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab) a/alebo na inhibítor Janusovej kinázy [JAK] pri ulceróznej kolitide.
- ^h Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.
- ⁱ Nevyžadujú žiadnu liečbu kortikosteroidmi najmenej 8 týždňov pred 44. týždňom a zároveň spĺňajú kritériá klinickej remisie v 44. týždni.
- ^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.
- ^k Kombinácia histologického hojenia [infiltrácia neutrofilov v < 5 % krýpt, neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému] a endoskopického hojenia, ako je definované vyššie.
- ^l Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám indukcie ≥ 30 % a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.
- ^m $p < 0,01$, upravený rozdiel v liečbe (95 % IS) na základe Cochranovej-Mantelovej-Haenszelovej metódy upravený podľa stratifikačných faktorov randomizácie
- ⁿ Endoskopické podskóre 0.
- ^o Únava sa hodnotila pomocou formulára PROMIS-Fatigue Short form 7a. Odpoveď z hľadiska únavy bola definovaná ako zlepšenie ≥ 7 bodov oproti východiskovej hodnote, čo sa považuje za klinicky významné.
- ^p Celkové skóre v dotazníku pre zápalové ochorenie čriev ≥ 170 .
- ^q Pacienti, ktorí dosiahli klinickú remisiu 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu buď v štúdiu indukčnej liečby QUASAR, alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR.
- ^r Ďalší 3 pacienti v skupine s placebom, 3 pacienti v skupine s guselkumabom 100 mg a 3 pacienti v skupine s 200 mg absolvovalo predtým biologickú liečbu alebo liečbu inhibítorom JAK, ale u nich táto liečba nezlyhala.

V štúdiách QUASAR IS a QUASAR MS bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu, telesnú hmotnosť a predchádzajúcu liečbu biologickou liečbou alebo inhibítorom JAK.

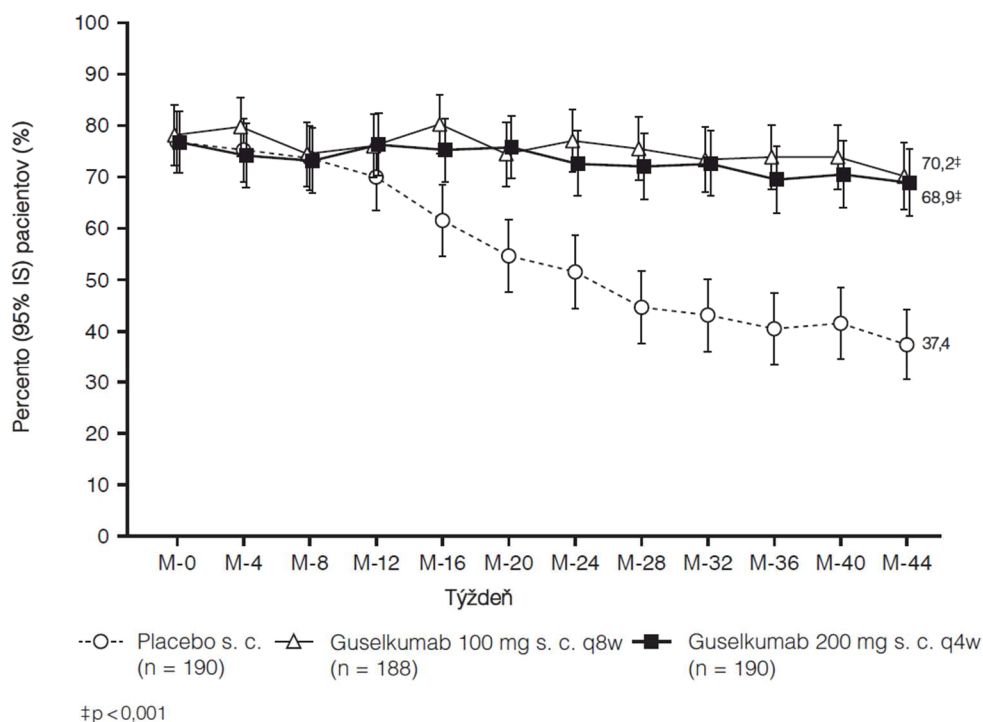
V štúdiu QUASAR MS mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z podávania guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s dávkovaním 100 mg subkutánne q8w. Klinicky významné číselné rozdiely > 15 % sa pozorovali medzi oboma skupinami dávok guselkumabu medzi pacientmi s hladinou CRP > 3 mg/l po ukončení indukčného dávkovania pre nasledujúce cieľové ukazovatele v 44. týždni: klinická remisia (48 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), udržanie klinickej remisie (88 % 200 mg q4w oproti 50 % 100 mg q8w), klinická remisia bez kortikosteroidov (46 % 200 mg q4w oproti 30 % 100 mg q8w), endoskopické hojenie (52 % 200 mg q4w oproti 35 % 100 mg q8w) a histologicko-endoskopické hojenie sliznice (46 % 200 mg q4w oproti 29 % 100 mg q8w).

Do štúdie QUASAR MS bolo zaradených 31 pacientov s indukčnou východiskovou hodnotou mMS 4 vrátane ES 2 alebo 3 a RBS ≥ 1 , ktorí dosiahli klinickú odpoveď 12 týždňov po intravenóznom podaní guselkumabu v štúdiu QUASAR IS alebo v štúdiu rozsahu indukčnej dávky QUASAR. U týchto pacientov bola účinnosť guselkumabu v porovnaní s placebom meraná klinickou remisiou, klinickou odpoveďou a endoskopickým hojením v 44. týždni zhodná s celkovou populáciou.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdiu QUASAR MS sa symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti indukčnej východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 udržala do 44. týždňa v oboch skupinách liečených guselkumabom, zatiaľ čo v skupine s placebom sa pozoroval pokles (obrázok 1):

Obrázok 1: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 44. týždňa v štúdiu QUASAR MS



Pacienti s odpoveďou na predĺženú liečbu guselkumabom v 24. týždni

Pacienti liečení guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dostávali guselkumab 200 mg subkutánne v 12., 16. a 20. týždni. V štúdiu QUASAR IS 66/120 (55 %) pacientov liečených guselkumabom, ktorí nemali klinickú odpoveď v indukčnom 12. týždni, dosiahlo klinickú odpoveď v 24. týždni. Pacienti s odpoveďou na guselkumab v 24. týždni vstúpili do štúdie QUASAR MS a dostávali guselkumab 200 mg subkutánne každé 4 týždne. V 44. týždni štúdie QUASAR MS si 83/123 (67 %) z týchto pacientov udržalo klinickú odpoveď a 37/123 (30 %) dosiahlo klinickú remisiu.

Opätovné dosiahnutie účinnosti po strate odpovede na guselkumab

Devätnásť pacientov dostávajúcich guselkumab 100 mg subkutánne q8w, u ktorých došlo k prvej strate odpovede (10 %) medzi 8. a 32. týždňom štúdie QUASAR MS, dostalo zaslepené dávkovanie guselkumabu s 200 mg guselkumabu subkutánne q4w a 11 z týchto pacientov (58 %) dosiahlo po 12 týždňoch symptomatickú odpoveď a 5 pacientov (26 %) dosiahlo symptomatickú remisiu.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologická remisia bola definovaná ako Geboesovo histologické skóre ≤ 2 B.0 (neprítomnosť neutrofilov v sliznici [lamina propria aj epitel], neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva podľa Geboesovho klasifikačného systému). V štúdiu QUASAR IS sa histologická remisia v 12. týždni dosiahla u 40 % pacientov liečených guselkumabom a u 19 % pacientov v skupine s placebom. V štúdiu QUASAR MS sa histologická remisia v 44. týždni dosiahla u 59 % resp. 61 % pacientov liečených guselkumabom 100 mg subkutánne q8w resp. guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a u 27 % pacientov v skupine s placebom.

Normalizácia endoskopického vzhľadu sliznice bola definovaná ako ES 0. V štúdiu QUASAR IS sa endoskopická normalizácia v 12. týždni dosiahla u 15 % pacientov liečených guselkumabom a u 5 % pacientov v skupine s placebom.

Zložené histologicko-endoskopické výsledky sliznice

Kombinovanú symptomatickú remisiu, endoskopickú normalizáciu, histologickú remisiu a fekálny kalprotektín ≤ 250 mg/kg v 44. týždni dosiahol väčší podiel pacientov liečených guselkumabom

100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (22 % a 28 % oproti 9 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V 12. týždni štúdie QUASAR IS sa u pacientov, ktorí dostávali guselkumab, preukázalo väčšie a klinicky významné zlepšenie oproti východiskovému stavu v porovnaní s placebom v kvalite života špecifickej pre zápalové ochorenie čriev (z angl. inflammatory bowel disease, IBD) hodnotenej podľa celkového skóre IBDQ a skóre všetkých domén IBDQ (črevné príznaky vrátane bolesti brucha a naliehavého nutkania na stolicu, systémové funkcie, emocionálne funkcie a sociálne funkcie). Tieto zlepšenia sa u pacientov liečených guselkumabom v štúdiu QUASAR MS udržali až do 44. týždňa.

Hospitalizácie súvisiace s ulceróznou kolitídou

Do 12. týždňa štúdie QUASAR IS bol nižší podiel pacientov v skupine s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom hospitalizovaný v súvislosti s ulceróznou kolitídou (1,9 %, 8/421 oproti 5,4 %, 15/280).

ASTRO

V štúdiu ASTRO boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 100 mg subkutánne každých 8 týždňov, alebo podávanie indukčnej dávky guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne každé 4 týždne, alebo podávanie placeba.

Celkovo bolo hodnotených 418 pacientov. Medián veku pacientov bol 40 rokov (v rozmedzí od 18 do 80 rokov); 38,8 % tvorili ženy; 64,6 % belosi, 28,9 % Ázijci a 3,1 % černosi.

Zaradení pacienti mohli užívať stabilné dávky perorálnych aminosalicylátov, imunomodulátorov (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo perorálnych kortikosteroidov (maximálne 20 mg/deň prednizónu alebo ekvivalentu). Na začiatku liečby dostávalo 77,3 % pacientov aminosalicyláty, 20,1 % pacientov imunomodulátory a 32,8 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Súbežná biologická liečba, inhibítory JAK alebo S1PRM neboli povolené. Celkovo u 40,2 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, inhibítorom JAK a/alebo S1PRM, 58,1 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK alebo S1PRM a 1,7 % predtým dostávalo biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich nezlyhala.

V štúdiu ASTRO bola primárnym cieľovým ukazovateľom klinická remisia v 12. týždni definovaná podľa mMS. Sekundárne cieľové ukazovatele v 12. týždni zahŕňali symptomatickú remisiu, endoskopické hojenie, klinickú odpoveď a histologické endoskopické hojenie sliznice (pozri tabuľku 5). Sekundárne cieľové ukazovatele v 24. týždni zahŕňali klinickú remisiu a endoskopické hojenie (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 5: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 12. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg Subkutánna indukcia ^a %	Rozdiel v liečbe oproti placebu (95 % IS) ^b
Klinická remisia^c			
Celková populácia	6 % (n = 139)	28 % (n = 279)	21 % (15 %, 28 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	9 % (N = 79)	36 % (N = 164)	27 % (18 %, 37 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	4 % (N = 56)	16 % (N = 112)	12 % (3 %, 20 %)
Symptomatická remisia^d			
Celková populácia	21 % (n = 139)	51 % (n = 279)	30 % (22 %, 39 %) ^e

Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	25 % (N = 79)	59 % (N = 164)	34 % (22 %, 46 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	14 % (N = 56)	41 % (N = 112)	26 % (13 %, 39 %)
Endoskopické hojenie^h			
Celková populácia	13 % (n = 139)	37 % (n = 279)	24 % (17 %, 32 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	46 % (N = 164)	28 % (17 %, 40 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	24 % (N = 112)	16 % (6 %, 26 %)
Klinická odpoveďⁱ			
Celková populácia	35 % (n = 139)	66 % (n = 279)	31 % (22 %, 40 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	42 % (N = 79)	71 % (N = 164)	30 % (17 %, 43 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	25 % (N = 56)	57 % (N = 112)	31 % (17 %, 45 %)
Histologicko-endoskopické hojenie sliznice^j			
Celková populácia	11 % (n = 139)	30 % (n = 279)	20 % (12 %, 27 %) ^e
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	14 % (N = 79)	38 % (N = 164)	25 % (14 %, 35 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	7 % (N = 56)	19 % (N = 112)	11 % (1 %, 20 %)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne, indukčná dávka v 0., 4. a 8. týždni.

^b Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdiel rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^c Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote indukcie a podskóre rektálneho krvácania 0.

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom a 3 pacienti v skupine s guselkumabom absolvovali predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

ⁱ Zníženie modifikovaného Mayo skóre oproti východiskovým hodnotám $\geq 30\%$ a ≥ 2 body a zároveň zníženie podskóre rektálneho krvácania oproti východiskovej hodnote ≥ 1 bod alebo podskóre rektálneho krvácania 0 alebo 1.

^j Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti a Geboesovo skóre $\leq 3,1$ (indikujúce infiltráciu neutrofilov v $< 5\%$ krýpt, neprítomnosť deštrukcie krýpt a neprítomnosť erózie, ulcerácie alebo granulačného tkaniva)

Tabuľka 6: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti v 24. týždni v štúdiu ASTRO

Cieľový ukazovateľ	Placebo %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 100 mg q8w Subkutánna injekcia ^a %	Guselkumab 400 mg s.c. indukcia→ 200 mg q4w Subkutánna injekcia ^b %	Rozdiel v liečbe oproti placebu (95 % IS) ^c	
				Guselkumab 100 mg	Guselkumab 200 mg
Klinická remisia ^d					
Celková populácia	9 % (N = 139)	35 % (N = 139)	36 % (N = 140)	26 % (17 %; 35 %) ^e	27 % (18 %; 36 %) ^e

Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	13 % (N = 79)	49 % (N = 81)	43 % (N = 83)	37 % (24 %; 50 %)	31 % (18 %; 44 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	16 % (N = 57)	27 % (N = 55)	10 % (-1 %; 21 %)	21 % (9 %; 34 %)
Endoskopické hojenie^h					
Celková populácia	12 % (N = 139)	40 % (N = 139)	45 % (N = 140)	28 % (18 %; 38 %) ^c	33 % (23 %; 42 %) ^c
Bez predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a S1PRM ^f	18 % (N = 79)	54 % (N = 81)	52 % (N = 83)	37 % (23 %; 51 %)	34 % (21 %; 48 %)
Zlyhanie predchádzajúcej biologickej liečby, liečby inhibítorom JAK a/alebo S1PRM ^g	5 % (N = 56)	19 % (N = 57)	36 % (N = 55)	13 % (1 %; 25 %)	30 % (17 %; 44 %)

^a Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg s. c. udržiavacia liečba každých 8 týždňov.

^b Guselkumab 400 mg s. c. indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg s. c. udržiavacia liečba každé 4 týždne.

^c Upravený rozdiel v liečbe a intervaly spoľahlivosti boli založené na spoločnom rozdiel rizika s použitím Mantel-Haenszelových váh vrstiev a Satovho odhadu rozptylu. Použité stratifikačné premenné boli stav zlyhania predchádzajúcej biologickej liečby, inhibítora JAK a/alebo S1PRM (áno alebo nie) a endoskopické Mayo podskóre na začiatku liečby (stredne ťažké [2] alebo ťažké [3]).

^d Podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 a bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote, podskóre krvácania z konečníka 0 a endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti (friability).

^e $p < 0,001$

^f Ďalší 4 pacienti v skupine s placebom, 1 pacient v skupine s guselkumabom 100 mg a 2 pacienti v skupine s guselkumabom 200 mg absolvovalo predtým biologickú liečbu, liečbu inhibítorom JAK alebo S1PRM, ale u nich táto liečba nezlyhala.

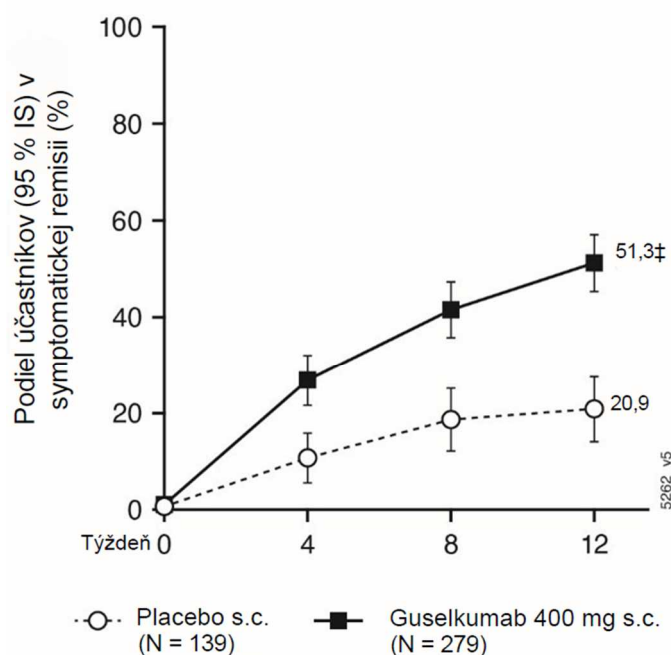
^g Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo intoleranciu na biologickú liečbu (blokátory TNF, vedolizumab), na inhibítora JAK a/alebo S1PRM pri ulceróznej kolitíde.

^h Endoskopické podskóre 0 alebo 1 bez krehkosti.

Symptomatická remisia v priebehu času

V štúdií ASTRO bola symptomatická remisia definovaná ako podskóre frekvencie stolice 0 alebo 1 bez zvýšenia oproti východiskovej hodnote a podskóre rektálneho krvácania 0 pozorované do 12. týždňa. Symptomatickú remisiu dosiahol väčší podiel pacientov v liečebných skupinách s guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom (obrázok 2):

Obrázok 2: Podiel pacientov v symptomatickej remisii do 12. týždňa v štúdií ASTRO



†p<0,001

Podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice

Zníženie podskóre rektálneho krvácania a frekvencie stolice bolo pozorované už v 2. týždni u pacientov liečených guselkumabom v porovnaní so skupinou s placebom.

Histologické a endoskopické hodnotenie

Histologickú remisiu v 12. týždni dosiahlo 44 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s 20 % pacientov užívajúcich placebo.

Endoskopická normalizácia v 24. týždni bola dosiahnutá u 21 % resp. 26 % pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne, po ktorej nasledovala subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 100 mg v 16. týždni a následne každých 8 týždňov, resp. subkutánna injekcia guselkumabu v dávke 200 mg v 12. týždni a následne každé 4 týždne, v porovnaní so 4 % pacientov užívajúcich placebo.

Bolesť brucha a naliehavé nutkanie na stolicu

Väčší podiel pacientov liečených indukčnou dávkou guselkumabu 400 mg subkutánne v porovnaní s placebom nemal v 12. týždni žiadnu bolesť brucha (56 % oproti 31 %) a žiadne naliehavé nutkanie na stolicu (49 % oproti 24 %).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

Kvalita života súvisiaca so zdravím špecifická pre dané ochorenie bola hodnotená pomocou dotazníka IBDQ. Väčší podiel pacientov v kombinovanej skupine s guselkumabom 400 mg podávaným subkutánne (61 %) dosiahol remisiu podľa IBDQ v 12. týždni v porovnaní so skupinou s placebom (34 %).

Crohnova choroba

Účinnosť a bezpečnosť guselkumabu sa hodnotila v troch klinických štúdiách fázy III u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, ktorí mali nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo netolerovali buď na perorálne kortikosteroidy, konvenčné imunomodulátory (AZA, 6-MP, MTX) a/alebo biologickú liečbu (blokátor TNF alebo vedolizumab): dvoch zhodne navrhnutých 48-týždňových multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo a aktívnou látkou (ustekinumab) kontrolovaných štúdiách s paralelnými skupinami

(GALAXI 2 a GALAXI 3) a jednej 24-týždňovej multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (GRAVITI). Vo všetkých troch štúdiách sa použil dizajn štúdie, pri ktorom pacienti randomizovaní na liečbu guselkumabom (alebo ustekinumabom v prípade štúdií GALAXI 2 a GALAXI 3) zostali v tomto liečebnom zaradení počas celého trvania štúdie.

GALAXI 2 a GALAXI 3

V štúdiách fázy III GALAXI 2 a GALAXI 3 bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre indexu aktivity Crohnovej choroby [Crohn's Disease Activity Index, CDAI] ≥ 220 a ≤ 450 a jednoduché endoskopické skóre pre CD (Simple Endoscopic Score for CD, SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 pre pacientov s izolovaným ileálnym ochorením). Ďalšie kritériá pre GALAXI 2/3 zahŕňali priemernú dennú frekvenciu stolice (stool frequency, SF) > 3 alebo priemerné denné skóre bolesti brucha (abdominal pain, AP) > 1 .

V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 2 : 2 : 1 na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 200 mg subkutánne q4w; alebo na indukciu guselkumabom 200 mg intravenózne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka guselkumabu 100 mg subkutánne q8w; alebo na indukciu ustekinumabom približne 6 mg/kg intravenózne v 0. týždni, po ktorej nasledovala udržiavacia dávka ustekinumabu 90 mg subkutánne q8w; alebo na placebo. Pacienti bez odpovede na placebo dostávali ustekinumab od 12. týždňa.

Celkovo bolo v štúdií GALAXI 2 (n = 508) a GALAXI 3 (n = 513) hodnotených 1 021 pacientov. Medián veku bol 34 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 57,6 % tvorili muži; 74,3 % belosi, 21,3 % Ázijci a 1,5 % černosi.

V štúdií GALAXI 2 u 52,8 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jednou biologickou liečbou (50,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 7,5 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,9 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 5,3 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 37,4 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 29,9 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

V štúdií GALAXI 3 u 51,9 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom (50,3 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala aspoň 1 predchádzajúca anti-TNF α liečba, 9,6 % pacientov netolerovalo alebo u nich zlyhala predchádzajúca liečba vedolizumabom), 41,5 % pacientov bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 6,6 % pacientov predtým dostávalo biologickú liečbu, ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 36,1 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 30,2 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v štúdií GALAXI 2 a GALAXI 3 sú uvedené v tabuľkách 7 (12. týždeň) a 8 (48. týždeň). Výsledky hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v 48. týždni v porovnaní s ustekinumabom sú uvedené v tabuľkách 9 a 10.

Tabuľka 7: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2		GALAXI 3	
	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %	Placebo %	Guselkumab intravenózna indukcia ^a %
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti				
Klinická remisia^b v 12. týždni				
Celková populácia	22 % (N = 76)	47 % ⁱ (N = 289)	15 % (N = 72)	47 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	18 % (N = 34)	50 % (N = 121)	15 % (N = 27)	50 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	23 % (N = 39)	45 % (N = 150)	15 % (N = 39)	47 % (N = 150)
Endoskopická odpoveď^e v 12. týždni				
Celková populácia	11 % (N = 76)	38 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	36 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	15 % (N = 34)	51 % (N = 121)	22 % (N = 27)	41 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	5 % (N = 39)	27 % (N = 150)	8 % (N = 39)	31 % (N = 150)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele				
Remisia PRO-2^f v 12. týždni				
Celková populácia	21 % (N = 76)	43 % ⁱ (N = 289)	14 % (N = 72)	42 % ⁱ (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	24 % (N = 34)	43 % (N = 121)	15 % (N = 27)	47 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	13 % (N = 39)	41 % (N = 150)	13 % (N = 39)	39 % (N = 150)
Odpoveď z hľadiska únavy^g v 12. týždni				
Celková populácia	29 % (N = 76)	45 % ^j (N = 289)	18 % (N = 72)	43 % ⁱ (N = 293)
Bez predch. biol. liečby ^c	32 % (N = 34)	48 % (N = 121)	19 % (N = 27)	46 % (N = 123)
Predch. zlyhanie biol. liečby ^d	26 % (N = 39)	41 % (N = 150)	18 % (N = 39)	43 % (N = 150)
Endoskopická remisia^h v 12. týždni				
Celková populácia	1 % (N = 76)	15 % (N = 289)	8 % (N = 72)	16 % (N = 293)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^c	3 % (N = 34)	22 % (N = 121)	19 % (N = 27)	25 % (N = 123)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^d	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)	0 % (N = 39)	9 % (N = 150)

- ^a Indukčná intravenózna liečba guselkumabom 200 mg v 0., 4. a 8. týždni – V tomto stĺpci boli skombinované dve liečebné skupiny s guselkumabom, keďže pacienti dostávali rovnaký režim intravenózne indukčnej dávky pred 12. týždňom.
- ^b Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150.
- ^c Ďalších 9 pacientov v skupine s placebom a 38 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 200 mg intravenózne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.
- ^d Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF alebo vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^g Odpoveď z hľadiska únavy je definovaná ako zlepšenie o ≥ 7 bodov vo formulári PROMIS-Fatigue Short form 7a.
- ^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ⁱ $p < 0,001$
- ^j $p < 0,05$

Tabuľka 8: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Placebo	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b	Placebo (N = 72)	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^b
Klinická remisia bez kortikosteroidov^c v týždni 48^f						
Celková populácia	12 % (N = 76)	45 % ^e (N = 143)	51 % ^e (N = 146)	14 % (N = 72)	44 % ^e (N = 143)	48 % ^e (N = 150)
Endoskopická odpoveď^d v 48. týždni^f						
Celková populácia	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 intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^c Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ^d Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^e $p < 0,001$
- ^f Účastníci, ktorí v 12. týždni spĺňali kritériá nedostatočnej odpovede, boli v 48. týždni považovaní za pacientov bez odpovede bez ohľadu na rameno liečby.

Tabuľka 9: Podiel pacientov, ktorí dosiahli hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3

	GALAXI 2			GALAXI 3		
	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia ^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia ^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia ^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni						
Celková populácia	39 % (N = 143)	42 % (N = 143)	49 % (N = 146)	28 % (N = 148)	41 % ^k (N = 143)	45 % ^k (N = 150)

Endoskopická odpoveď^e v 48. týždni^l						
Celková populácia	42 % (N = 143)	49 % (N = 143)	56 % (N = 146)	32 % (N = 148)	47 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Endoskopická remisia^f v 48. týždni						
Celková populácia	20 % (N = 143)	27 % (N = 143)	24 % (N = 146)	13 % (N = 148)	24 % ^k (N = 143)	19 % (N = 150)
Klinická remisia^g v 48. týždni						
Celková populácia	65 % (N = 143)	64 % (N = 143)	75 % (N = 146)	61 % (N = 148)	66 % (N = 143)	66 % (N = 150)
Klinická remisia bez kortikosteroidov^h v 48. týždni^f						
Celková populácia	61 % (N = 143)	63 % (N = 143)	71 % (N = 146)	59 % (N = 148)	64 % (N = 143)	64 % (N = 150)
Dlhotrjavá klinická remisiaⁱ v 48. týždni						
Celková populácia	45 % (N = 143)	46 % (N = 143)	52 % (N = 146)	39 % (N = 148)	50 % (N = 143)	49 % (N = 150)
Remisia PRO-2^j v 48. týždni						
Celková populácia	59 % (N = 143)	60 % (N = 143)	69 % (N = 146)	53 % (N = 148)	58 % (N = 143)	56 % (N = 150)

- ^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.
- ^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.
- ^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.
- ^e Endoskopická odpoveď je definovaná ako $\geq 50\%$ zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^f Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .
- ^g Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .
- ^h Klinická remisia bez kortikosteroidov je definovaná ako skóre CDAI < 150 v 48. týždni a bez podávania kortikosteroidov v 48. týždni.
- ⁱ Dlhotrjavá klinická remisia je definovaná ako CDAI < 150 počas $\geq 80\%$ všetkých návštev medzi 12. a 48. týždňom (najmenej 8 z 10 návštev), ktoré musia zahŕňať 48. týždeň.
- ^j Remisia PRO-2 je definovaná ako priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.
- ^k $p < 0,05$
- ^l Odpovede v 48. týždni sa hodnotili bez ohľadu na klinickú odpoveď v 12. týždni

Tabuľka 10: Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s ustekinumabom v 48. týždni v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3

	Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia → 90 mg q8w subkutánna injekcia^a	Guselkumab intravenózna indukcia → 100 mg q8w subkutánna injekcia^b	Guselkumab intravenózna indukcia → 200 mg q4w subkutánna injekcia^c
Klinická remisia v 48. týždni a endoskopická odpoveď^d v 48. týždni			
Celková populácia	34 % (N = 291)	42 % (N = 286)	47 % (N = 296)
Bez predch. biol. liečby ^e	43 % (N = 121)	51 % (N = 116)	55 % (N = 128)
Predch. zlyhanie biol. liečby ^f	26 % (N = 156)	37 % (N = 153)	41 % (N = 147)
Endoskopická odpoveď^g v 48. týždni			
Celková populácia	37 % (N = 291)	48 % (N = 286)	53 % (N = 296)

Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	43 % (N = 121)	59 % (N = 116)	59 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	31 % (N = 156)	43 % (N = 153)	47 % (N = 147)
Endoskopická remisia^h v 48. týždni			
Celková populácia	16 % (N = 291)	25 % (N = 286)	21 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	19 % (N = 121)	34 % (N = 116)	27 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	13 % (N = 156)	21 % (N = 153)	14 % (N = 147)
Klinická remisiaⁱ v 48. týždni			
Celková populácia	63 % (N = 291)	65 % (N = 286)	70 % (N = 296)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^e	75 % (N = 121)	73 % (N = 116)	77 % (N = 128)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^f	53 % (N = 156)	61 % (N = 153)	64 % (N = 147)

^a Ustekinumab 6 mg/kg intravenózna indukcia v 0. týždni, po ktorej nasleduje ustekinumab 90 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^b Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 100 mg subkutánne q8w až počas 48 týždňov.

^c Guselkumab 200 mg intravenózna indukcia v 0., 4. a 8. týždni, po ktorej nasleduje guselkumab 200 mg subkutánne q4w až počas 48 týždňov.

^d Kombinácia klinickej remisie a endoskopickej odpovede, ako je definovaná nižšie.

^e Ďalších 14 pacientov v skupine s ustekinumabom, 21 pacientov v skupine s guselkumabom 200 mg subkutánne q4w a 17 pacientov v skupine s guselkumabom 100 mg subkutánne q8w absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^f Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^g Endoskopická odpoveď je definovaná ako ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote v skóre SES-CD alebo skóre SES-CD ≤ 2 .

^h Endoskopická remisia je definovaná ako skóre SES-CD ≤ 2 .

ⁱ Klinická remisia je definovaná ako skóre CDAI < 150 .

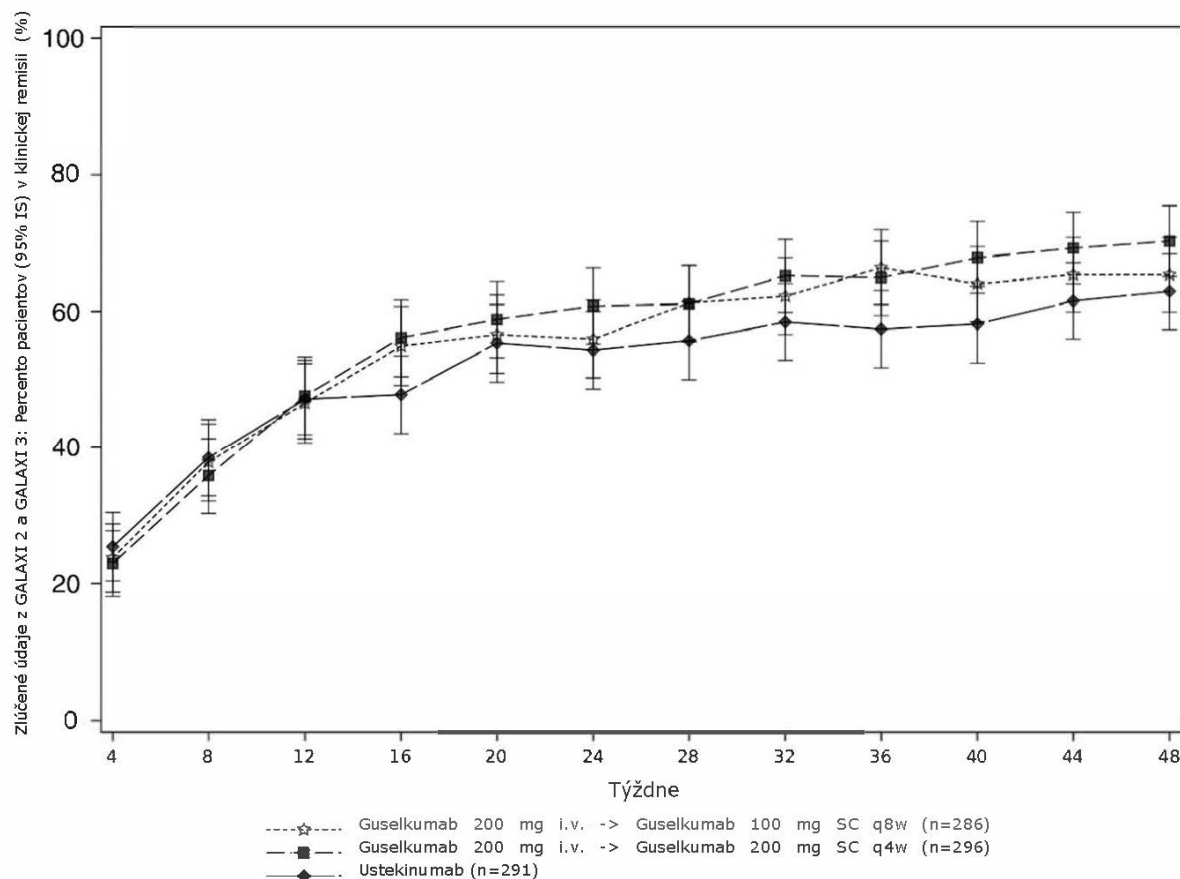
V štúdiách GALAXI 2 a GALAXI 3 bola účinnosť a bezpečnosť guselkumabu konzistentne preukázaná bez ohľadu na vek, pohlavie, rasu a telesnú hmotnosť.

V zlúčenej analýze subpopulácií štúdií fázy III GALAXI mali pacienti s vysokou zápalovou záťažou po ukončení indukčného dávkovania ďalší prínos z režimu udržiavacej dávky guselkumabu 200 mg subkutánne q4w v porovnaní so 100 mg subkutánne q8w. Medzi týmito dvoma skupinami s odlišným dávkovaním guselkumabu sa pozoroval klinicky významný rozdiel u pacientov s hladinou CRP > 5 mg/l po ukončení indukcie, pokiaľ ide o cieľové ukazovatele klinickej remisie v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 54,1 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 71,0 %); endoskopickej odpovede v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 36,5 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 50,5 %); a remisia PRO-2 v 48. týždni (100 mg subkutánne q8w: 51,8 % oproti 200 mg subkutánne q4w: 61,7 %).

Klinická remisia v priebehu času

Skóre CDAI sa zaznamenávalo pri každej návšteve pacienta. Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa je uvedený na obrázku 3.

Obrázok 3: Podiel pacientov v klinickej remisii do 48. týždňa v zlúčených údajoch z GALAXI 2 a GALAXI 3



Kvalita života súvisiaca so zdravím

V porovnaní s východiskovým stavom sa v 12. týždni pozorovalo väčšie zlepšenie v skupinách liečených guselkumabom v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o kvalitu života špecifickú pre zápalové ochorenie čriev (IBD) hodnotenú celkovým skóre IBDQ. Zlepšenia sa v oboch štúdiách udržali do 48. týždňa.

GRAVITI

V štúdií fázy III GRAVITI bola stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba definovaná ako skóre CDAI ≥ 220 a ≤ 450 a CD (SES-CD) ≥ 6 (alebo ≥ 4 u pacientov s izolovaným ileálnym ochorením) a priemerné denné skóre SF ≥ 4 alebo priemerné denné skóre AP ≥ 2 .

V štúdií GRAVITI boli pacienti randomizovaní v pomere 1 : 1 : 1 na podávanie guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 100 mg q8w subkutánne, alebo guselkumabu 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni, po ktorom nasledovalo podávanie guselkumabu 200 mg q4w subkutánne, alebo placeba. Všetci pacienti v skupine s placebom, ktorí splnili záchranné kritériá, dostali indukčnú dávku guselkumabu 400 mg subkutánne v 16., 20. a 24. týždni, po ktorej nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w.

Celkovo bolo hodnotených 347 pacientov. Medián veku pacientov bol 36 rokov (v rozmedzí od 18 do 83 rokov); 58,5 % tvorili muži; 66 % belosi, 21,9 % Ázijci a 2,6 % černoši.

V štúdií GRAVITI u 46,4 % pacientov predtým zlyhala liečba aspoň jedným biologickým liekom, 46,4 % bolo bez predchádzajúcej biologickej liečby a 7,2 % predtým dostávalo biologickú liečbu,

ale u nich nezlyhala. Na začiatku liečby dostávalo 29,7 % pacientov perorálne kortikosteroidy a 28,5 % pacientov dostávalo konvenčné imunomodulátory.

Výsledky koprímárnych a hlavných sekundárnych cieľových ukazovateľov v porovnaní s placebom v 12. týždni sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11: Podiel pacientov, ktorí dosiahli koprímárne a hlavné sekundárne cieľové ukazovatele účinnosti s guselkumabom v porovnaní s placebom v 12. týždni v štúdiu GRAVITI

	Placebo	Guselkumab 400 mg subkutánna injekcia ^a
Koprímárne cieľové ukazovatele účinnosti		
Klinická remisia^b v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	56 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	25 % (N = 56)	50 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	60 % (N = 108)
Endoskopická odpoveď^f v 12. týždni		
Celková populácia	21 % (N = 117)	41 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	27 % (N = 56)	49 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	33 % (N = 108)
Hlavné sekundárne cieľové ukazovatele		
Klinická odpoveď^g v 12. týždni		
Celková populácia	33 % (N = 117)	73 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	38 % (N = 56)	68 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	28 % (N = 53)	78 % (N = 108)
Remisia PRO-2^h v 12. týždni		
Celková populácia	17 % (N = 117)	49 % ^c (N = 230)
Bez predchádzajúcej biologickej liečby ^d	18 % (N = 56)	44 % (N = 105)
Predchádzajúce zlyhanie biologickej liečby ^e	17 % (N = 53)	52 % (N = 108)

^a Guselkumab 400 mg subkutánne v 0., 4. a 8. týždni.

^b Klinická remisia: Skóre CDAI < 150

^c p < 0,001

^d Ďalších 8 pacientov v skupine s placebom a 17 pacientov v skupine s liečbou guselkumabom 400 mg subkutánne absolvovalo predtým biologickú liečbu, ale u nich táto liečba nezlyhala.

^e Zahŕňa nedostatočnú odpoveď, stratu odpovede alebo neznášanlivosť biologickej liečby (blokátory TNF, vedolizumab) pri Crohnovej chorobe.

^f Endoskopická odpoveď: ≥ 50 % zlepšenie oproti východiskovej hodnote skóre SES-CD.

^g Klinická odpoveď: ≥ 100-bodové zníženie skóre CDAI oproti východiskovej hodnote alebo skóre CDAI < 150.

^h Remisia PRO-2: priemerné denné skóre AP na úrovni 1 alebo nižšie a priemerné denné skóre SF na úrovni 3 alebo nižšie a žiadne zhoršenie AP alebo SF oproti východiskovému stavu.

Klinickú remisiu v 24. týždni dosiahol významne väčší podiel pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w v porovnaní s placebom (60,9 % a 58,3 % oproti 21,4 %, obe hodnoty p < 0,001). Klinickú remisiu v 48. týždni dosiahlo 60 % a 66,1 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w (obe hodnoty p < 0,001 v porovnaní s placebom).

Endoskopickú odpoveď v 48. týždni dosiahlo 44,3 % a 51,3 % pacientov liečených guselkumabom 400 mg subkutánne indukčne, po ktorom nasledoval guselkumab 100 mg subkutánne q8w alebo 200 mg subkutánne q4w, v uvedenom poradí (obe p-hodnoty < 0,001 v porovnaní s placebom).

Kvalita života súvisiaca so zdravím

V štúdií GRAVITI sa v porovnaní s placebom pozorovalo klinicky významné zlepšenie kvality života špecifickej pre IBD hodnotené pomocou celkového skóre IBDQ v 12. a 24. týždni.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s guselkumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre ulceróznou kolitídu a Crohnovu chorobu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po podaní jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcie zdravým osobám dosiahol guselkumab priemernú hodnotu ($\pm$ SD) maximálnej koncentrácie v sére (C_{max}) $8,09 \pm 3,68$ $\mu\text{g/ml}$ za približne 5,5 dňa po podaní dávky. Absolútna biologická dostupnosť guselkumabu po jednorazovej 100 mg subkutánnej injekcii zdravým osobám sa odhaduje na približne 49 %.

U pacientov s ložiskovou psoriázou po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a následne každých 8 týždňov bola rovnovážna koncentrácia guselkumabu v sére dosiahnutá do 20. týždňa. Priemerné ($\pm$ SD) rovnovážne minimálne koncentrácie guselkumabu v sére v dvoch štúdiách fázy III na pacientoch s ložiskovou psoriázou boli $1,15 \pm 0,73$ $\mu\text{g/ml}$ a $1,23 \pm 0,84$ $\mu\text{g/ml}$. Farmakokinetika guselkumabu u pacientov so psoriatickou artritídou bola podobná ako u pacientov so psoriázou. Po subkutánnom podaní guselkumabu 100 mg v 0. a 4. týždni a potom každých 8 týždňov bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave tiež približne 1,2 $\mu\text{g/ml}$. Po subkutánnom podávaní guselkumabu 100 mg každé 4 týždne bola priemerná minimálna koncentrácia guselkumabu v sére v rovnovážnom stave približne 3,8 $\mu\text{g/ml}$.

Farmakokinetika guselkumabu bola u pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou podobná. Po odporúčanom režime intravenózne indukčnej dávky guselkumabu 200 mg v 0., 4. a 8. týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou 68,27 $\mu\text{g/ml}$ a u pacientov s Crohnovou chorobou 70,5 $\mu\text{g/ml}$.

Po odporúčanom režime subkutánnej indukčnej dávky guselkumabu 400 mg v 0., 4. a 8. týždni bola priemerná maximálna koncentrácia guselkumabu v sére v 8. týždni u pacientov s ulceróznou kolitídou odhadnutá na 28,8 $\mu\text{g/ml}$ a u pacientov s Crohnovou chorobou na 27,7 $\mu\text{g/ml}$. Celková systémová expozícia (AUC) po odporúčanom režime indukčnej dávky bola po subkutánnej a intravenózne indukčii podobná.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s ulceróznou kolitídou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne 1,4 $\mu\text{g/ml}$ resp. 10,7 $\mu\text{g/ml}$.

Po subkutánnom udržiavacom dávkovaní guselkumabu 100 mg každých 8 týždňov alebo guselkumabu 200 mg každé 4 týždne u pacientov s Crohnovou chorobou boli priemerné koncentrácie guselkumabu v rovnovážnom stave v sére približne 1,2 $\mu\text{g/ml}$ resp. 10,1 $\mu\text{g/ml}$.

Distribúcia

Priemerný distribučný objem počas terminálnej fázy (V_z) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám sa pohyboval približne v rozsahu 7 až 10 l v rámci všetkých štúdií.

Biotransformácia

Presná dráha, prostredníctvom ktorej sa guselkumab metabolizuje, nebola charakterizovaná. Predpokladá sa, že ako humánna IgG mAb, sa guselkumab rozloží na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

V rámci všetkých štúdií sa priemerný systémový klírens (CL) po jednorazovom intravenóznom podaní zdravým osobám pohyboval v rozsahu od 0,288 do 0,479 l/deň. V rámci všetkých štúdií bol priemerný polčas ($T_{1/2}$) guselkumabu u zdravých osôb približne 17 dní a približne 15 až 18 dní u pacientov s ložiskovou psoriázou a približne 17 dní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou.

Populačné farmakokinetické analýzy ukázali, že súbežné používanie NSAID, AZA, 6-MP, perorálnych kortikosteroidov a csDMARD, ako je MTX, nemalo vplyv na klírens guselkumabu.

Linearita/nelinearita

Po jednorazovej subkutánnej injekcii v dávkach od 10 mg do 300 mg zdravým osobám alebo pacientom s ložiskovou psoriázou sa systémová expozícia guselkumabu (C_{max} a AUC) zvyšovala spôsobom približne úmerným dávke. Koncentrácie guselkumabu v sére boli po intravenóznom podaní u pacientov s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou približne úmerné dávke.

Pediatrická populácia

Farmakokinetika guselkumabu u pediatrických pacientov s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nebola stanovená.

Starší pacienti

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie so staršími pacientmi. Spomedzi 1 384 pacientov s ložiskovou psoriázou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zaradených do analýzy populačnej farmakokinetiky bolo 70 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších, vrátane 4 pacientov, ktorí mali 75 rokov alebo boli starší. Zo 746 pacientov so psoriatickou artritídou vystavených guselkumabu v klinických štúdiách fázy III bolo celkovo 38 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a žiadni pacienti neboli vo veku 75 rokov alebo starší. Z 859 pacientov s ulceróznou kolitídou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy II/III a zahrnutí do populačnej farmakokinetikkej analýzy, bolo celkovo 52 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 9 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Z 1 009 pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí boli vystavení guselkumabu v klinických štúdiách fázy III a zahrnutí do populačnej farmakokinetikkej analýzy, bolo celkovo 39 pacientov vo veku 65 rokov alebo starších a 5 pacientov bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Analýzy populačnej farmakokinetiky u pacientov s ložiskovou psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou nepreukázali žiadne zjavné zmeny v odhadoch CL/F u pacientov vo veku ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 65 rokov, čo naznačuje, že u starších pacientov nie je potrebná úprava dávky.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek alebo pečene

Neuskutočnila sa žiadna špecifická štúdia za účelom stanovenia vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku guselkumabu. Predpokladá sa, že renálna eliminácia intaktného guselkumabu, t. j. IgG mAb, bude nízka a menej významná; podobne sa predpokladá, že porucha funkcie pečene neovplyvní klírens guselkumabu, keďže IgG mAb sa eliminujú hlavne prostredníctvom intracelulárneho katabolizmu. Na základe populačných farmakokinetických analýz nemal klírens kreatinínu alebo funkcia pečene významný vplyv na klírens guselkumabu.

Telesná hmotnosť

Klírens a distribučný objem guselkumabu sa zvyšuje so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou, avšak pozorované údaje z klinických štúdií naznačujú, že úprava dávky vzhľadom na telesnú hmotnosť nie je opodstatnená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, toxicity na reprodukciu a vývin pred a po narodení neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách toxicity po opakovanom podávaní makakom dlhochvostým bol guselkumab dobre znášaný pri intravenóznom a subkutánnom podávaní. Subkutánna dávka 50 mg/kg podaná opiciam jedenkrát za týždeň viedla k hodnotám expozície (AUC), ktoré boli najmenej 23-krát vyššie ako maximálne klinické expozície po dávke 200 mg podanej intravenózne. Navyše nebola zaznamenaná žiadna nežiaduca imunotoxicita ani farmakologické vplyvy na kardiovaskulárnu bezpečnosť počas trvania štúdií toxicity po opakovanom podávaní ani vo farmakologickej štúdii zameranej na kardiovaskulárnu bezpečnosť u makakov dlhochvostých.

V histopatologických vyšetreniach zvierat liečených až do 24 týždňov ani po 12-týždňovom období rekonvalescencie, počas ktorého bolo liečivo detegovateľné v sére, neboli pozorované žiadne preneoplastické zmeny.

S guselkumabom sa neuskutočnili štúdie mutagenity alebo karcinogenity.

Guselkumab nebolo možné detegovať v materskom mlieku makakov dlhochvostých, keď sa meranie uskutočnilo na 28. deň po pôrode.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát dvojsodnej soli EDTA
Histidín
Histidínium-chlorid, monohydrát
Metionín
Polysorbát 80 (E433)
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie compatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Tremfya sa má riediť len 0,9 % roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Tremfya sa nesmie podávať súbežne v tej istej intravenóznejskej linke s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Zriedený infúzny roztok

Zriedený infúzny roztok sa môže uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C maximálne 10 hodín. Čas uchovávaní pri izbovej teplote začína plynúť po príprave zriedeného roztoku. Infúzia sa má dokončiť do 10 hodín po zriedení v infúznom vaku.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Nepoužitú časť infúzneho roztoku zlikvidujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neotvorená liekovka

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po prvom zriedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

200 mg koncentrát na infúzny roztok v injekčnej liekovke z bezfarebného skla typu I uzavretej butylovou gumovou zátkou, hliníkovým tesnením a polypropylénovým odklápacím viečkom.

Tremfya sa dodáva v balení po 1 injekčnej liekovke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tremfy roztok na intravenóznú infúziu musí riediť, pripravovať a podávať zdravotnícky pracovník s použitím aseptickkej techniky. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

Tremfy pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné častice a či nemá zmenenú farbu. Tremfy je číry a bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže obsahovať malé priesvitné častice. Nepoužívajte, ak tekutina obsahuje veľké častice, má zmenenú farbu alebo je zakalená.

Pokyny na riedenie a podávanie

Pridajte Tremfy do 250 ml intravenózneho infúzneho vaku s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného nasledovne:

1. Z 250 ml infúzneho vaku odoberte a potom zlikvidujte 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného, čo sa rovná objemu Tremfy, ktorý sa má pridať.
2. Odoberte 20 ml Tremfy z injekčnej liekovky a pridajte ho do 250 ml intravenózneho infúzneho vaku s 0,9 % injekciou chloridu sodného na konečnú koncentráciu 0,8 mg/ml. Zriedený roztok jemne premiešajte. Injekčnú liekovku so zvyšným roztokom zlikvidujte.
3. Pred infúziou vizuálne skontrolujte zriedený roztok, či neobsahuje pevné častice a či nezmenil farbu. Zriedený roztok podávajte infúziou počas najmenej jednej hodiny.
4. Používajte len infúzny set s vloženým sterilným nepyrogénym filtrom s nízkou väzbou bielkovín (veľkosť pórov 0,2 mikrometra).
5. Nepodávajte infúziu Tremfy súbežne v tej istej intravenóznej linke s inými liekmi.
6. Nepoužitý liek zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. novembra 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. júla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKEJ AKTÍVNEJ LÁTKY A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKEJ AKTÍVNEJ LÁTKY A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologickej aktívnej látky

Biogen Inc. (BIIB)
5000 Davis Drive
Research Triangle Park
NC27709
USA

Janssen Sciences Ireland UC
Barnahely
Ringaskiddy
Co. Cork
Írsko

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA NA NAPLNENÉ PERO****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 45 mg/0,45 ml injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab
Pre deti vo veku 6 rokov a staršie s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 45 mg guselkumabu v 0,45 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero (VarioJect)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 45 mg/0,45 ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA NAPLNENOM PERE NA PEDIATRICKÉ POUŽITIE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tremfya 45 mg/0,45 ml injekcia
guselkumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,45 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/004 (2 balenia, každé obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PROSTREDNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sacharóza, histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
Súčasť multibalenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIE), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tremfya 100 mg injekcia
guselkumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

Pred použitím si prečítajte celý návod na použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA VIACPOČETNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Viacpočetné balenie: 2 (2 balenia po 1) naplnené perá

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/003 (2 balenia, každé obsahuje 1 naplnené pero)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PROSTREDNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero
Súčasť multibalenia, nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

Pred použitím si prečítajte celý návod na použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA NAPLNENOM PERE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tremfya 100 mg injekcia
guselkumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/010

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUĽA MULTIBALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Multibalenie: 2 (2 balenia po 1) naplnené perá

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/011 (2 balenia, každé obsahuje 1 naplnené pero)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**PROSTREDNÁ ŠKATUĽA MULTIBALENIA (BEZ BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnené pero
Súčasť multibalenia, nesmie byť predávané samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/011

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA NAPLNENOM PERE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tremfya 100 mg injekcia
guselkumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA VIACPOČETNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Viacpočetné balenie: 2 (2 balenia po 1) naplnené injekčné striekačky

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/007 (2 balenia, každé obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽA VIACPOČETNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
Súčasť viacpočetného balenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/007

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tremfya 200 mg injekcia
guselkumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok
PushPen
1 naplnené pero

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/008

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA VIACPOČETNÉHO BALENIA (VRÁTANE BLUE BOXU)****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

PushPen

Viacpočetné balenie: 2 (2 balenia po 1) naplnené perá

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/009 (2 balenia, každé obsahuje 1 naplnené pero)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽA VIACPOČETNÉHO BALENIA (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZOV LIEKU

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každé naplnené pero obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

PushPen

1 naplnené pero

Súčasť viacpočetného balenia, nesmie sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

tremfya 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
NÁLEPKA NA NAPLNENOM PERE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tremfya 200 mg injekcia
guselkumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA INJEKČNEJ LIEKOVKY****1. NÁZOV LIEKU**

Tremfya 200 mg koncentrát na infúzny roztok
guselkumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 200 mg guselkumabu v 20 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dihydrát dvojsodnej soli EDTA, histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, metionín, polysorbát 80, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Koncentrát na infúzny roztok

200 mg/20 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na i.v. použitie po zriedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/17/1234/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Tremfya 200 mg sterilný koncentrát
guselkumab

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Na i.v. použitie po zriedení.
Netraste.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

200 mg/20 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Tremfya 45 mg/0,45 ml injekčný roztok v naplnenom pere guselkumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie. Táto písomná informácia pre používateľa je určená pre osobu, ktorá užíva tento liek. Ak ste rodič alebo opatrovateľ, ktorý bude podávať Tremfyu dieťaťu, pozorne si prečítajte túto informáciu.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu
3. Ako používať Tremfyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremfyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa

Tremfya obsahuje liečivo guselkumab, typ proteínu nazývaný monoklonálna protilátka.

Tento liek blokuje činnosť proteínu nazývaného IL-23, ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách u ľudí so psoriázou.

Ložisková psoriáza u detí

Tremfya sa používa na liečbu detí vo veku od 6 rokov so stredne závažnou až závažnou „ložiskovou psoriázou“, zápalovým stavom postihujúcim kožu.

Tremfya môže zlepšiť stav kože a zmierniť prejavy a príznaky, ako šupinaté a začervenanie.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu

Nepoužívajte Tremfyu

- ak ste alergický na guselkumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako použijete Tremfyu.
- ak máte aktívnu infekciu vrátane aktívnej tuberkulózy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tremfyu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite z infekcie;
- ak máte infekciu, ktorá pretrváva alebo sa opätovne vracia;
- ak máte tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou;
- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie (pozri nižšie pod „Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie”);

- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný počas liečby Tremfyou. Pred začatím liečby Tremfyou je potrebné, aby deti absolvovali očkovania primerané ich veku.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Tremfyu.

Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie

Tremfya môže potenciálne spôsobiť vážne vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Tremfye si musíte všimnúť prejavy týchto stavov.

Prejavy a príznaky infekcií môžu zahŕňať horúčku alebo príznaky podobné chrípke; svalové bolesti, kašeľ; dýchavičnosť; pálenie pri močení alebo nutnosť močiť častejšie než obvykle; krv v spúte (hliene); úbytok telesnej hmotnosti; hnačku alebo bolesť žalúdka; teplú, červenú alebo bolestivú pokožku alebo vriedky na tele, ktoré sa líšia od psoriázy.

Pri používaní Tremfye sa vyskytli vážne alergické reakcie. Príznaky môžu zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, závraty alebo točenie hlavy alebo žihľavku (pozri „Vážne vedľajšie účinky“ v časti 4).

Prestaňte používať Tremfyu a **okamžite** informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek prejavy svedčiace o možnej vážnej alergickej reakcii alebo infekcii.

Deti

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 6 rokov, pretože nebol skúšaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tremfya

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný. Nesmiete dostať istý druh vakcín (živé vakcíny), kým používate Tremfyu.

Tehotenstvo a dojčenie

- Tremfya sa nemá používať počas gravidity, pretože účinky tohto lieku na tehotnú ženu nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste sa vyhli otehotneniu a musíte používať primeranú antikoncepciu, kým používate Tremfyu a minimálne 12 týždňov po poslednej dávke Tremfye. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.
- Ak dojčíte, alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom. Spolu so svojím lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo používať Tremfyu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tremfya ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tremfya obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,3 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Tremfyu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Tremfye sa podáva a ako dlho

Váš lekár rozhodne, ako dlho potrebujete používať Tremfyu.

Ložisková psoriáza u detí vo veku od 6 rokov

Deti s hmotnosťou menej ako 40 kg:

- Odporúčaná dávka Tremfye pre deti s hmotnosťou menej ako 40 kg závisí od ich telesnej hmotnosti. Váš lekár vám povie, aká je správna dávka, ktorú máte použiť.
- Naplnené pero obsahujúce 45 mg/0,45 ml Tremfye sa používa na podanie dávky injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Môže ju podať lekár alebo zdravotná sestra.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne a potom každých 8 týždňov.

Deti s hmotnosťou 40 kg alebo viac:

- Pre deti s hmotnosťou 40 kg alebo viac je k dispozícii 100 mg naplnená injekčná striekačka.

Na začiatku podá Tremfyu lekár alebo zdravotná sestra. Váš lekár môže rozhodnúť, že Tremfyu môže podávať váš opatrovateľ po absolvovaní príslušného školenia od vášho lekára o podávaní Tremfye. Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa injekcie, poraďte sa so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Podrobné informácie o tom, ako používať Tremfyu, si pred použitím pozorne prečítajte v „Návode na použitie“, ktorý je ako príloha v škatuli.

Ak použijete viac Tremfye, ako máte

Ak ste dostali viac Tremfye, ako ste mali, alebo bola dávka podaná skôr, ako bolo predpísané, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Tremfyu

Ak ste si zabudli podať dávku Tremfye, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak prestanete používať Tremfyu

Nesmiete prestať používať Tremfyu, ak sa o tom najskôr neporozprávate so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť späť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte používať Tremfyu a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Možná vážna alergická reakcia (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) – prejavy môžu zahŕňať:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním;
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
- vážne svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo vystúpenými hrčami;
- závrat, nízky krvný tlak alebo točenie hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne alebo stredne závažné. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie dýchacích ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy;

- bolesť kĺbov (artralgia);
- hnačka;
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi;
- kožná vyrážka;
- sčervenanie, podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená hladina druhu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofily;
- infekcie herpes simplex;
- hubová infekcia kože, napríklad medzi prstami na nohe (napr. atletická noha);
- zápal žalúdka a čriev (gastroenteritída);
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremfyu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke naplneného injekčného pera a na vonkajšej škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte naplnené pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Netraste.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo má zmenenú farbu, alebo obsahuje veľké častice. Pred použitím vyberte škatuľu z chladničky a naplnené pero nechajte vo vnútri škatule a nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremfya obsahuje

- Liečivo je guselkumab. Každé naplnené injekčné pero obsahuje 45 mg guselkumabu v 0,45 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda na injekcie (pozri časť 2 „Tremfya obsahuje polysorbát 80“).

Ako vyzerá Tremfya a obsah balenia

Tremfya je číry, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok (injekcia). Je k dispozícii v baleniach obsahujúcich jedno naplnené pero.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel.: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

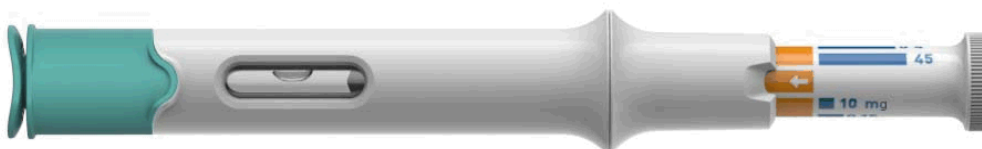
Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Návod na použitie
Tremfya 45 mg/0,45 ml injekčný roztok v naplnenom pere
Pre pediatrických pacientov s hmotnosťou menej ako 40 kg

ZARIADENIE NA JEDNORAZOVÉ POUŽITIE

Tento návod na použitie obsahuje informácie o tom, ako podať Tremfyu.



Poznajte svoju dávku.

Dôležité informácie, ktoré potrebujete vedieť pred podaním Tremfye

Tremfya sa dodáva v jednorazovom naplnenom pere, ktoré umožňuje ručne nastaviť konkrétnu predpísanú dávku.

Ak si nie ste istý správnou dávkou, pred podaním kontaktujte lekára, ktorý vám liek predpísal.

Ak váš lekár rozhodne, že vám môže injekcie Tremfye podávať opatrovateľ doma, **je nutné, aby absolvoval školenie o správnom spôsobe prípravy a podávania injekcie Tremfye pomocou naplneného pera**. Ak váš opatrovateľ nebol vyškolený alebo má akékoľvek otázky, zavolajte svojmu lekárovi.

Pred použitím Tremfye naplneného pera a pri každom doplnení zásob si prečítajte tento návod na použitie. Môžu sa objaviť nové informácie.

Tento návod na použitie nenahrádza rozhovor s lekárom o vašom zdravotnom stave alebo liečbe.

Pred začatím podávania injekcie si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a všetky prípadné otázky prediskutujte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Každé naplnené pero sa môže použiť len raz. Použitie naplnené pero po jednej dávke vyhod'te, aj keď v ňom zostal liek.

Naplnené pero **nepoužívajte** opakovane.



Informácie o uchovávaní

Uchovávajúte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Naplnené pero **neuchovávajúte** v mrazničke.

Naplneným perom **netraste**.

Naplnené pero uchovávajúte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom a fyzickým poškodením.

Tremfyu naplnené pero a všetky lieky uchovávajúte mimo dosahu detí.

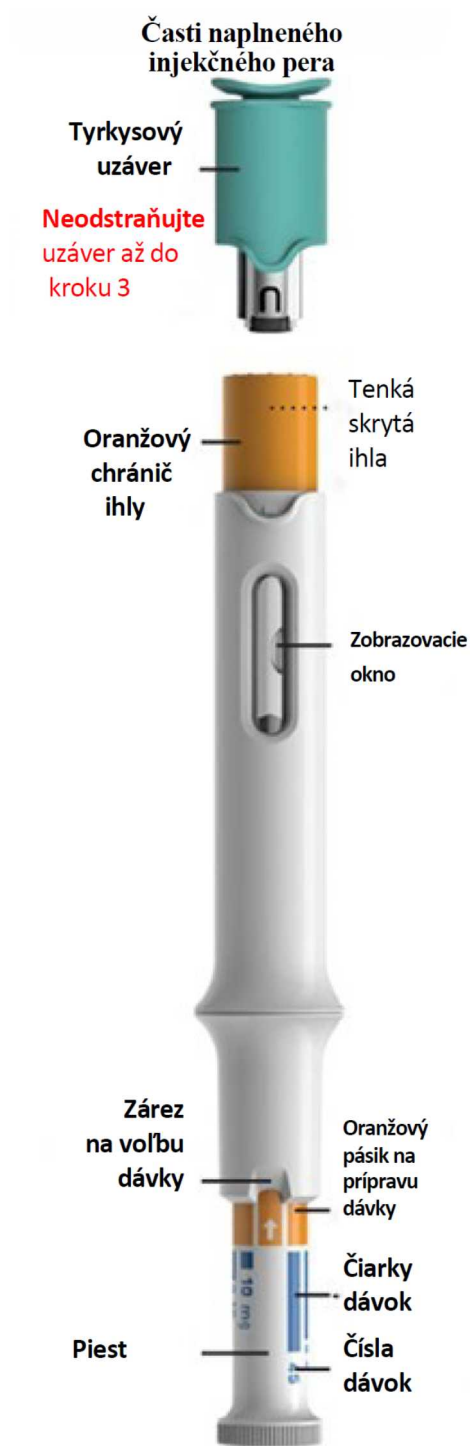


Potrebuje pomoc?

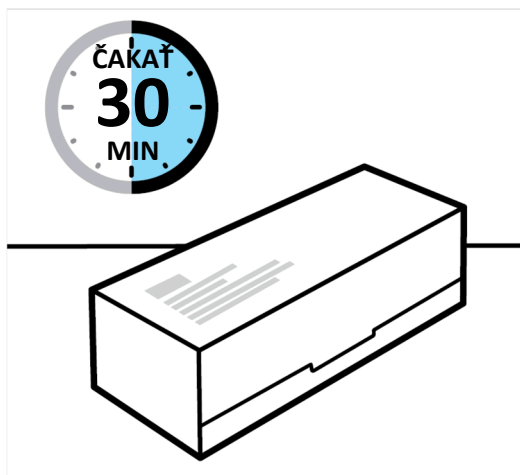
Obráťte sa na svojho lekára a porozprávajte sa o akýchkoľvek otázkach, ktoré máte. Ak chcete získať ďalšiu pomoc, pozrite si písomnú informáciu pre používateľa, kde nájdete aj kontaktné informácie miestneho zástupcu.

Budete potrebovať tieto pomôcky:

- 1 naplnené pero
- Nie je súčasťou balenia s naplneným perom:
- Alkoholový tampón
- Vatový tampón alebo gázový vankúšik
- Náplast'
- Kontajner na ostré predmety



1. Pred podaním



Nechajte Tremfy dosiahnuť izbovú teplotu a skontrolujte škatuľu

Vyberte škatuľu z chladničky a nechajte škatuľu postáť na rovnom povrchu pri izbovej teplote asi **30 minút** pred použitím.

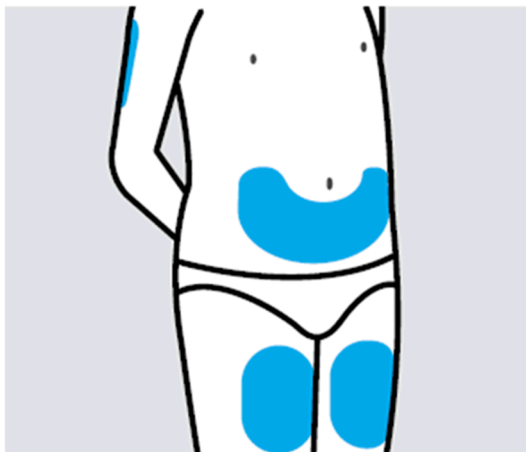
Nezohrievajte naplnené pero iným spôsobom.

Skontrolujte dátum expirácie („EXP“) na škatuli.

Nepoužívajte naplnené pero, ak dátum expirácie uplynul alebo ak je pečať na škatuli porušená.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika a požiadajte o nové naplnené pero.

2. Pripravte sa na podanie Tremfye



Vyberte miesto podania injekcie

Na podanie injekcie vyberte niektorú z nasledujúcich oblastí:

- predná strana stehien;
- dolná časť brucha, vyhnite sa 5-centimetrovej oblasti okolo pupka;
- zadná strana nadlaktí.

Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá, stvrdnutá, zhrubnutá, zjazvená alebo postihnutá psoriázou.

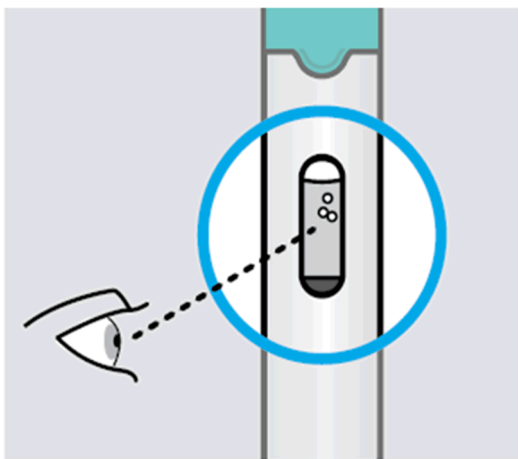


Umyte si ruky a vyčistite miesto podania injekcie

Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.

Očistite vybrané miesto pre podanie injekcie alkoholovým tampónom a nechajte ho vyschnúť.

Po vyčistení miesta podania injekcie sa ho **nedotýkajte**, **neovievajte** ho ani naň **nefúkajte**.



Skontrolujte tekutinu v zobrazovacom okne

Naplnené pero vyberte zo škatule.

Skontrolujte tekutinu v okienku. Má byť číra a bezfarebná až svetložltá a môže obsahovať nepatrné biele alebo priesvitné čiastočky.

Môžete tiež vidieť vzduchové bubliny.

To je normálne.

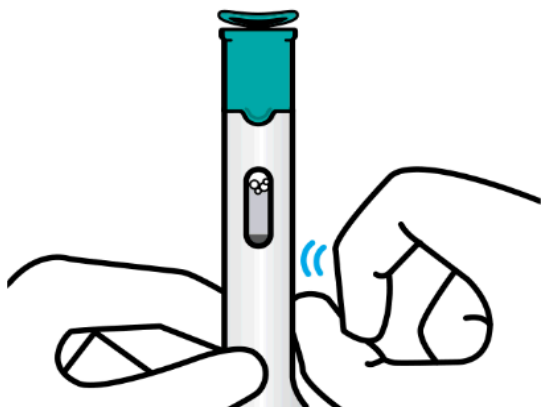
Nepodávajte injekciu, ak je tekutina:

- zakalená alebo
- má zmenenú farbu alebo
- obsahuje veľké častice

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika a požiadajte o nové naplnené pero.

3. Odstráňte vzduchové bubliny

Počas tohto kroku držte naplnené pero smerom nahor.

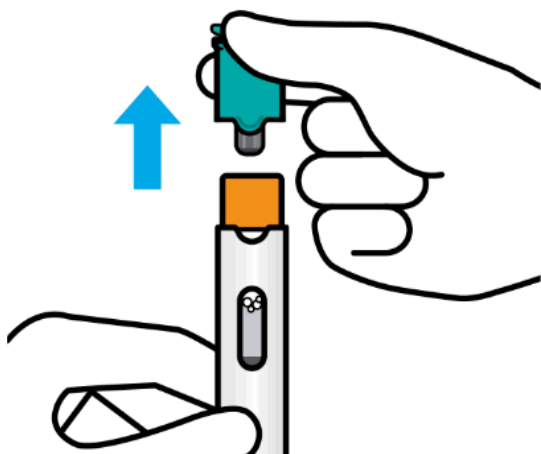


Poklepte na naplnené pero, aby sa vzduchové bubliny presunuli nahor, aj keď žiadne vzduchové bubliny nevidíte.

Držte naplnené pero **tyrkysovým uzáverom smerom nahor**.

Jemne poklepte v blízkosti zobrazovacieho okna. Tým sa vzduchové bubliny presunú nahor.

Neodkladajte naplnené pero, kým sa vzduchové bubliny neodstránia.



Odstráňte uzáver

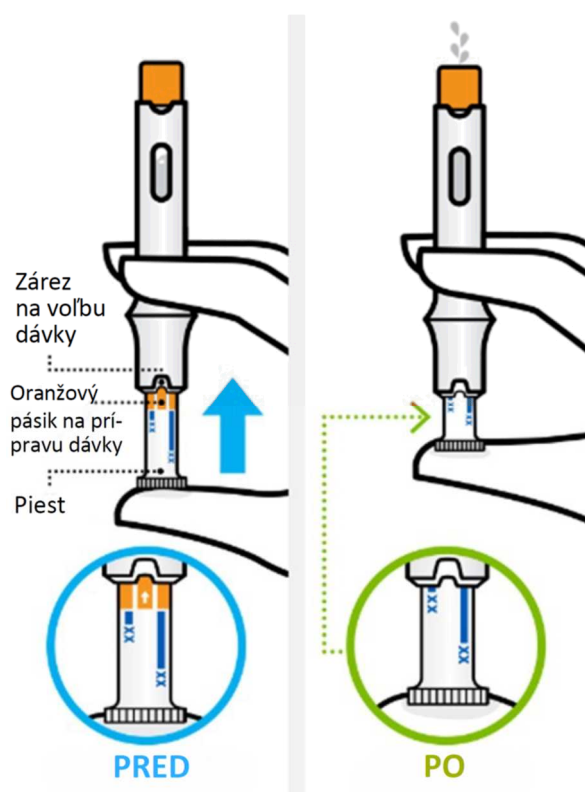
Držte naplnené pero s tyrkysovým uzáverom smerujúcim nahor, potom viečko **stiahnite**.

Po odstránení krytu sa nedotýkajte oranžového chrániča ihly.

Príliš skorým stlačením chrániča ihly môžete naplnené pero zablokovat' a nebudete môcť podať dávku.

Nedávajte kryt späť, pretože by to mohlo poškodiť ihlu.

Nepoužívajte naplnené pero, ak spadlo po odstránení krytu. Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik a požiadajte o nové naplnené pero.



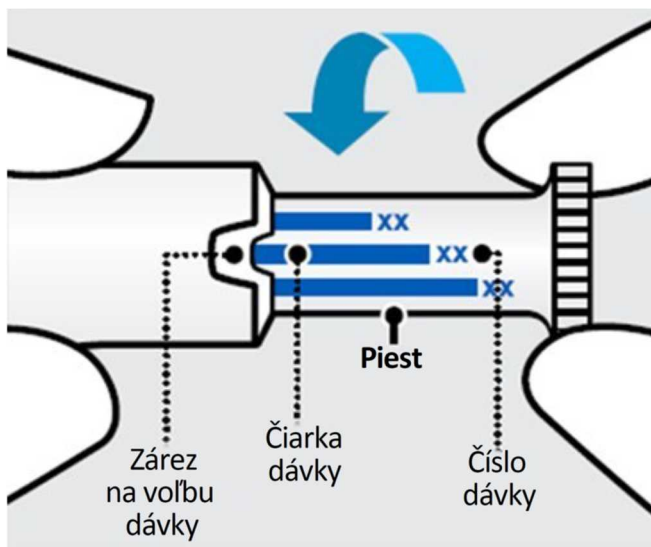
Stlačte piest až na doraz, aby ste vytlačili vzduchové bubliny

Naplnené pero držte tak, aby oranžový chránič ihly smeroval nahor.

Uistite sa, že vzduchové bubliny sú odstránené, a to tak, že skontrolujete, či oranžový pásik na prípravu dávky už nie je viditeľný v záreze na voľbu dávky.

Môže dôjsť k vystreknutiu tekutiny. To je normálne.

4. Nastavte dávku



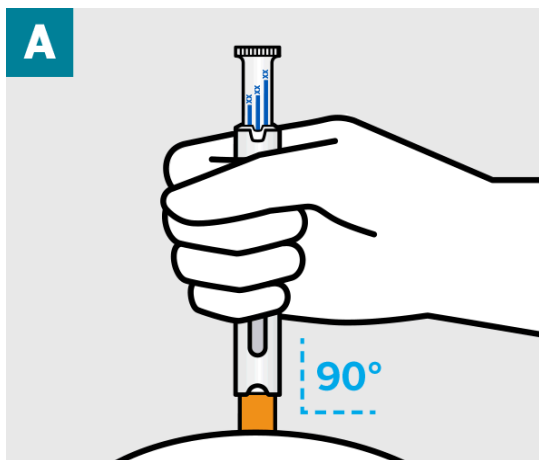
Otáčaním piestu nastavte dávku

Otáčajte piest, kým sa čiarka dávky a číslo dávky, ktoré zodpovedajú predpísanej dávke (pozri tabuľku nižšie), nenachádzajú v záreze na voľbu dávky, ako je znázornené na obrázku vyššie.

Predpísaná dávka	Otočte piest na:
20 mg =	20 mg
25 mg =	25
30 mg =	30
35 mg =	35
40 mg =	40
45 mg =	45

5. Vstreknite Tremfyu

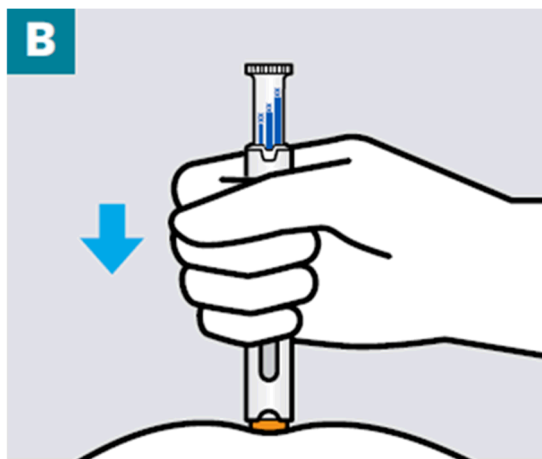
Pred podaním injekcie si prečítajte všetky kroky od A po D



Naplnené pero umiestnite priamo na miesto vpichu

Umiestnite naplnené pero priamo na miesto vpichu tak, aby bol oranžový chránič ihly priložený ku koži a zobrazovacie okno smerovalo k vám.

Naplnené pero držte stále opreté o kožu.

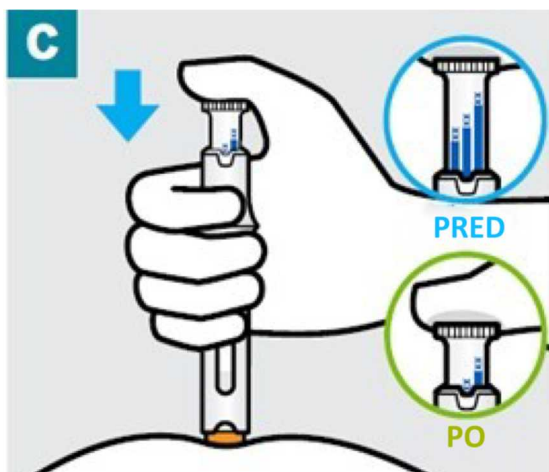


Stlačte naplnené pero, aby sa ihla vpichla do kože, a držte ho na mieste

Ešte **nestláčajte** piest.

Nezdvíhajte naplnené pero z kože.

Stlačte naplnené pero do kože, kým sa oranžový kryt ihly nezastaví, aby sa ihla vpichla do kože. Oranžová farba bude stále viditeľná.



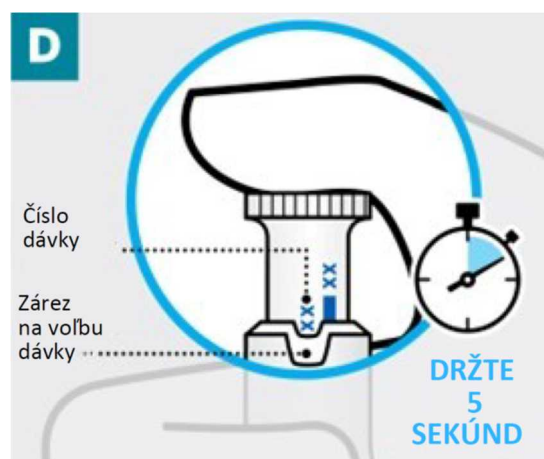
Pomaly stláčajte piest až na doraz, kým sa nezastaví, aby sa vstrekla Tremfya

Nezdvíhajte naplnené pero z kože počas vstrekovania.

V opačnom prípade sa oranžový chránič ihly zablokuje a nebudete môcť podať celú dávku.

Pri stláčaní piesta pocítite určitý odpor. To je normálne.

Ak je nastavená malá dávka, piest sa posunie len o krátku vzdialenosť.



Podržte a presvedčte sa, že podanie injekcie je dokončené

Podržte naplnené pero na mieste a tlačte proti pokožke **5 sekúnd**.

Overte si, že podanie injekcie je dokončené, tak, že skontrolujete, či:

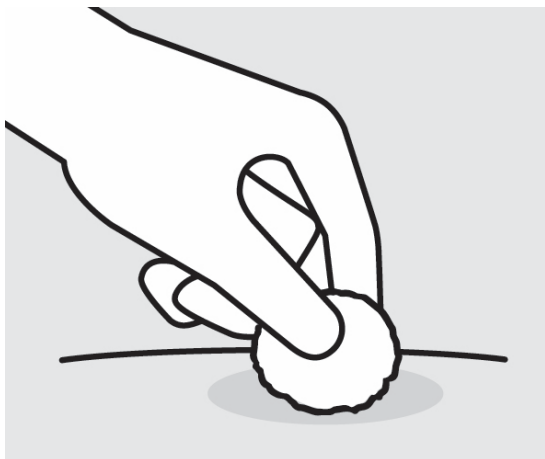
- piest už nemôžete stlačiť ďalej
- vybraná modrá čiarka dávky už nie je viditeľná
- v záreze na voľbu dávky je viditeľné iba číslo zvolenej dávky

Po overení zdvihnite naplnené pero z kože.

Oranžový chránič ihly sa vysunie a zablokuje.

Je normálne, že v zobrazovacom okne uvidíte trochu tekutiny.

6. Po podaní injekcie



Skontrolujte miesto podania injekcie

V mieste podania injekcie môže byť malé množstvo krvi alebo tekutiny. Jemne pritlačte na miesto vpichu vatovým tampónom alebo gázou, kým sa krvácanie nezastaví.

Nešúchajte miesto podania injekcie.

V prípade potreby prelepte miesto podania injekcie náplastou.



Použité naplnené pero zlikvidujte

Hneď po použití vložte použité naplnené pero do kontajnera na ostré predmety.

Naplnené pero **nevyhadzujte** do domového odpadu.

Uistite sa, že tento kontajner po jeho naplnení zlikvidujete v súlade s pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nerecyklujte**.

Písomná informácia pre používateľa

Tremfya 100 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke guselkumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu
3. Ako používať Tremfyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremfyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa

Tremfya obsahuje liečivo guselkumab, typ proteínu nazývaný monoklonálna protilátka.

Tento liek blokuje činnosť proteínu nazývaného IL-23, ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách u ľudí so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou.

Ložisková psoriáza

Dospelí

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne závažnou až závažnou „ložiskovou psoriázou“, zápalovým stavom postihujúcim kožu a nechty.

Tremfya môže zlepšiť stav kože a vzhľad nechtov a zmierniť príznaky, ako šupinatenie, opadávanie, odlupovanie, svrbenie, bolesť a pálenie.

Deti

Tremfya sa používa na liečbu detí vo veku od 6 rokov so stredne závažnou až závažnou „ložiskovou psoriázou“, zápalovým stavom postihujúcim kožu.

Tremfya môže zlepšiť stav kože a zmierniť prejavy a príznaky, ako je šupinatenie a začervenanie.

Psoriatická artritída

Tremfya sa používa na liečbu ochorenia nazývaného „psoriatická artritída“, čo je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je často sprevádzané ložiskovou psoriázou. Ak máte psoriatickú artritídu, najskôr dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich nebudete znášať, dostanete Tremfyu na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia. Tremfya sa môže používať samostatne alebo s iným liekom nazývaným metotrexát.

Použitie Tremfye pri psoriatickej artritíde pomôže znížiť prejavy a príznaky ochorenia, spomali poškodenie chrupavky a kosti kĺbov a zlepši vašu schopnosť vykonávať normálne každodenné činnosti.

Ulcerózna kolitída

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri ulceróznej kolitíde vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia vrátane krvavej stolice, potreby ponáhľať sa na toaletu a toho, koľkokrát musíte ísť na toaletu, bolesti brucha a zápalu črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

Crohnova choroba

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri Crohnovej chorobe vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia, ako je hnačka, bolesť brucha a zápal črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu

Nepoužívajte Tremfyu

- ak ste alergický na guselkumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako použijete Tremfyu.
- ak máte aktívnu infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tremfyu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite z infekcie;
- ak máte infekciu, ktorá pretrváva alebo sa opätovne vracia;
- ak máte tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou;
- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie (pozri nižšie pod „Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie”);
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný počas liečby Tremfyou. Pred začatím liečby Tremfyou je potrebné, aby deti absolvovali očkovania primerané ich veku.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Tremfyu.

Možno budete potrebovať podľa pokynov lekára krvné testy, ktoré zistia, či máte vysokú hladinu pečeňových enzýmov pred začatím používania Tremfye a pri jej používaní. Zvýšená hladina pečeňových enzýmov sa môže vyskytnúť častejšie u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každé 4 týždne, ako u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každých 8 týždňov (pozri „Ako používať Tremfyu“ v časti 3).

Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie

Tremfya môže potenciálne spôsobiť vážne vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Tremfye si musíte všimnúť prejavy týchto stavov.

Prejavy alebo príznaky infekcií môžu zahŕňať horúčku alebo príznaky podobné chrípke; svalové bolesti, kašeľ; dýchavičnosť; pálenie pri močení alebo nutnosť močiť častejšie než obvykle; krv v spúte (hliene); úbytok telesnej hmotnosti; hnačku alebo bolesť žalúdka; teplú, červenú alebo bolestivú pokožku alebo vriedky na tele, ktoré sa líšia od psoriázy.

Pri používaní Tremfye sa vyskytli vážne alergické reakcie. Príznaky môžu zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, závraty alebo točenie hlavy alebo žihľavku (pozri „Vážne vedľajšie účinky“ v časti 4).

Prestaňte používať Tremfyu a **okamžite** informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek prejavy svedčiace o možnej vážnej alergickej reakcii alebo infekcii.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom mladším ako 6 rokov s ložiskovou psoriázou ani deťom mladším ako 18 rokov s psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou, pretože nebol skúšaný v týchto vekových skupinách.

Iné lieky a Tremfya

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste boli nedávno očkovaní alebo máte byť očkovaní. Nesmiete dostať istý druh vakcín (živé vakcíny), kým používate Tremfyu.

Tehotenstvo a dojčenie

- Tremfya sa nemá používať počas gravidity, pretože účinky tohto lieku na tehotnú ženu nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste sa vyhli otehotneniu a musíte používať primeranú antikoncepciu, kým používate Tremfyu a minimálne 12 týždňov po poslednej dávke Tremfye. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.
- Ak dojčíte, alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom. Spolu so svojím lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo používať Tremfyu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tremfya ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tremfya obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Tremfyu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Tremfye sa podáva a ako dlho

Váš lekár rozhodne, ako dlho potrebujete používať Tremfyu.

Ložisková psoriáza

Dospelí:

- Dávka je 100 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky), ktoré sa podávajú injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Môže byť podaná vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 8 týždňov.

Deti:

- Pre deti s hmotnosťou 40 kg alebo viac je dávka 100 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky) podávaná injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Môže ju podať lekár alebo zdravotná sestra.
- Pre deti s hmotnosťou menej ako 40 kg je k dispozícii naplnené pero s obsahom 45 mg/0,45 ml.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne a potom každých 8 týždňov.

Psoriatická artritída

- Dávka je 100 mg (obsah 1 naplnenej injekčnej striekačky), ktoré sa podávajú injekciou pod kožu (subkutánnu injekcia). Môže byť podaná vaším lekárom alebo zdravotnou sestrou.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 8 týždňov. Niektorým pacientom sa po prvej dávke môže Tremfya podávať každé 4 týždne. Váš lekár rozhodne, ako často môžete dostávať Tremfyu.

Ulcerózna kolitída

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- Intravenózna infúzia: Prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.
- Subkutánnu injekcia: Prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánnu injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánnu injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Crohnova choroba

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- intravenózna infúzia: prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch;
- subkutánnu injekcia: prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánnu injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánnu injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Môžete sa spolu so svojím lekárom rozhodnúť, že si budete Tremfyu podávať sám. V tomto prípade dostanete príslušné školenie ako si podať injekčne Tremfyu. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek otázky o podaní injekcie sebe samému. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu, kým nedostanete školenie od svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Deti mladšie ako 18 rokov si nemajú Tremfyu podávať samy. Váš lekár môže rozhodnúť, že Tremfyu môže podávať váš opatrovatel' po absolvovaní príslušného školenia o podávaní Tremfye.

Podrobné informácie o tom, ako používať Tremfyu, si pred použitím pozorne prečítajte v „Návode na použitie“, ktorý je ako príloha v škatuli.

Ak použijete viac Tremfye, ako máte

Ak ste dostali viac Tremfye, ako ste mali, alebo bola dávka podaná skôr, ako bolo predpísané, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Tremfyu

Ak ste si zabudli podať dávku Tremfye, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak prestanete používať Tremfyu

Nesmiete prestať používať Tremfyu, ak sa o tom najskôr neporozprávate so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť späť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte používať Tremfyu a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Možná vážna alergická reakcia (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) – prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním;
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
- vážne svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo vystúpenými hrčami;
- závrat, nízky krvný tlak alebo točenie hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne alebo stredne závažné. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie dýchacích ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- hnačka;
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi;
- kožná vyrážka;
- sčervenanie, podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená hladina druhu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofily;
- infekcie herpes simplex;
- hubová infekcia kože, napríklad medzi prstami na nohe (napr. atletická noha);
- zápal žalúdka a čriev (gastroenteritída);
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremfyu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke injekčnej striekačky a na vonkajšej škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Netraste.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je kalný alebo zafarbený, alebo obsahuje veľké častice. Pred použitím vyberte škatuľu z chladničky a naplnenú injekčnú striekačku nechajte vo vnútri škatule a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremfya obsahuje

- Liečivo je guselkumab. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda na injekcie (pozri časť 2 „Tremfya obsahuje polysorbát 80“).

Ako vyzerá Tremfya a obsah balenia

Tremfya je číry, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok (injekcia). Je k dispozícii v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibalení obsahujúcom 2 škatule, z ktorých každá obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

**Návod na použitie
Tremfya
100 mg naplnená injekčná striekačka**



ZARIADENIE NA JEDNORAZOVÉ POUŽITIE

Dôležité

Ak váš lekár rozhodne, že vy alebo váš opatrovateľ budete schopní podávať injekcie Tremfye doma, musíte dostať školenie o správnom spôsobe prípravy a podania injekcie Tremfye použitím naplnenej injekčnej striekačky predtým, ako sa pokúsite podať injekciu. Nepokúšajte sa podávať injekciu sami, kým vám lekár neukáže správny spôsob podávania injekcií.

Pediatrickým pacientom má Tremfyu podávať lekár, zdravotná sestra alebo opatrovateľ, ktorému lekár ukázal správny spôsob podávania injekcií.

Prečítajte si, prosím, tento Návod na použitie pred použitím Tremfye naplnenej injekčnej striekačky a zakaždým, keď dostanete novú striekačku. Informácie môžu byť aktualizované. Tento návod nenahrádza rozhovor s vaším lekárom o vašom zdravotnom stave alebo vašej liečbe. Prečítajte si tiež, prosím, pozorne písomnú informáciu pre používateľa predtým, ako začnete s podávaním injekcie a s lekárom alebo zdravotnou sestrou preberte akékoľvek otázky, ktoré máte.

Tremfya naplnená injekčná striekačka je určená na injekčné podanie pod kožu, nie do svalu ani do žily. Po injekcii sa ihla stiahne do tela zariadenia a uzamkne sa na mieste.



Informácie o uchovávaní

Uchovávejte v chladničke pri 2 ° až 8 °C. **Neuchovávejte** v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávejte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom a fyzickým poškodením.

Uchovávejte Tremfyu a všetky lieky mimo dosahu detí.

Naplnenou injekčnou striekačkou nikdy **netraste**.

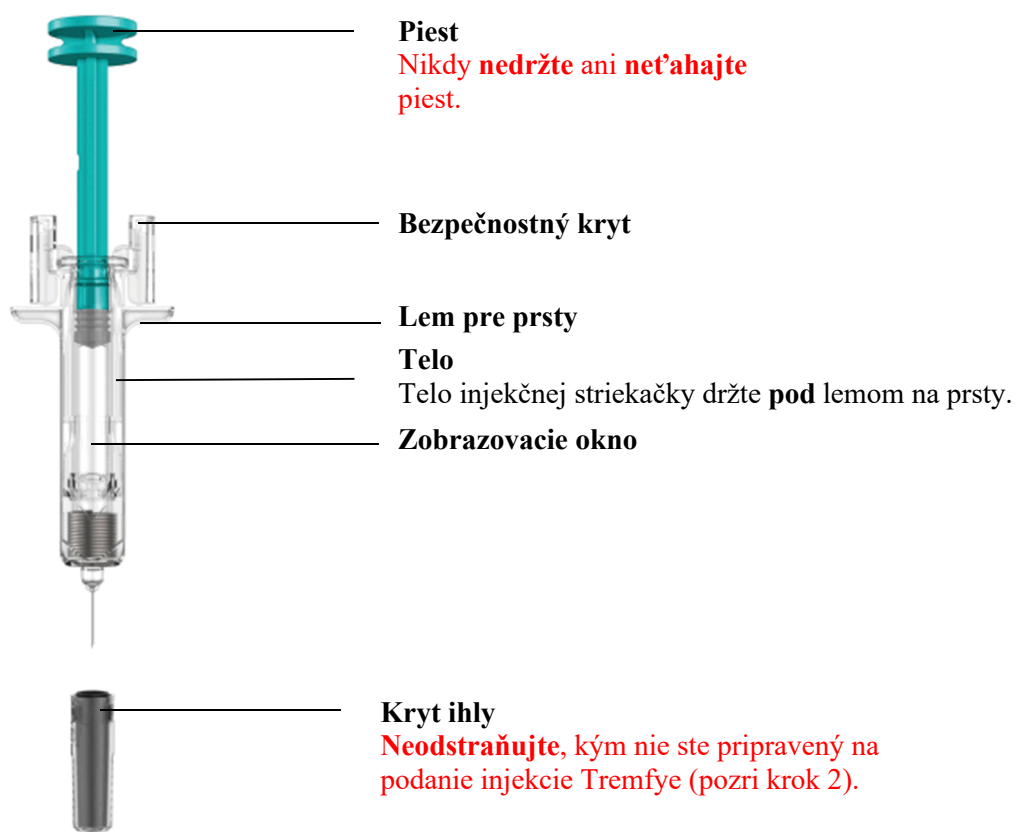


Potrebuje pomoc?

Zavolajte svojmu lekárovi a položte mu všetky otázky, ktoré máte. V prípade potreby ďalšej pomoci alebo nahlásenia vašich skúseností si prečítajte kontaktné informácie miestneho zástupcu v písomnej informácii pre používateľa.

Injekčná striekačka na prvý pohľad

Pred injekciou



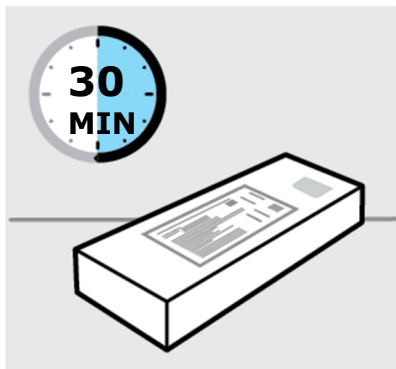
Po injekcii



Budete potrebovať tieto pomôcky:

- 1 alkoholový tampón
- 1 vatový tampón alebo gázový vankúšik
- 1 náplast'
- 1 kontajner na ostré predmety (pozri krok 3)

1. Pripravte sa na injekciu



Skontrolujte škatuľu

Vyberte škatuľu s naplnenou injekčnou striekačkou z chladničky.

Nechajte naplnenú injekčnú striekačku v škatuli a nechajte ju

postáť na rovnom povrchu pri izbovej teplote **najmenej 30 minút** pred použitím.

Nezohrievajte iným spôsobom.

Skontrolujte dátum expirácie („EXP“) na zadnej strane škatule.

Nepoužívajte, ak už uplynul dátum expirácie.

Nepodávajte injekciu, ak sú perforácie na škatuli porušené.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o novú injekčnú striekačku.



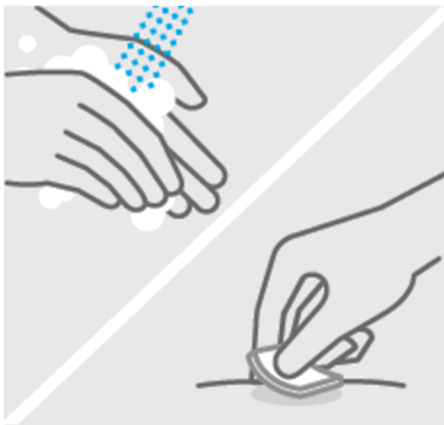
Vyberte miesto podania injekcie

Vyberte si z nasledujúcich miest na podanie injekcie:

- **predná strana stehien** (odporúčané);
- dolná časť brucha;
nepoužívajte 5-centimetrovú oblasť okolo svojho pupka;
- zadná strana nadlaktí (ak vám injekciu podáva opatrovateľ).

Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá alebo stvrdnutá.

Nepodávajte injekciu do oblastí s jazvami alebo striami.

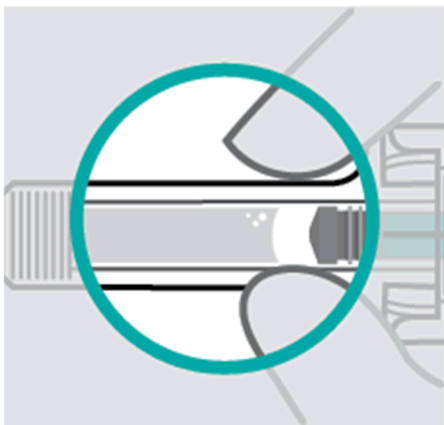


Vyčistite miesto podania injekcie

Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.

Očistite vybrané miesto pre podanie injekcie alkoholovým tampónom a nechajte ho vyschnúť.

Po vyčistení miesta podania injekcie sa ho **nedotýkajte, neovievajte** ho ani naň **nefúkajte**.



Skontrolujte tekutinu

Vyberte naplnenú injekčnú striekačku zo škatule.

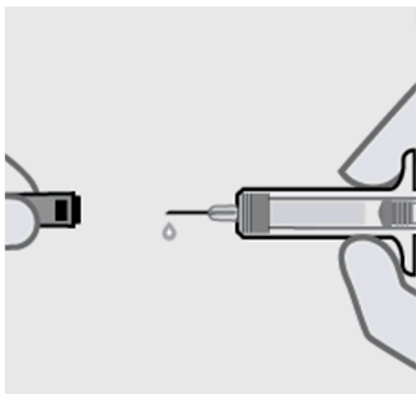
Skontrolujte tekutinu v zobrazovacom okne.

Má byť číra až svetložltá a môže obsahovať malé biele alebo priesvitné častice. Môžete tiež vidieť jednu alebo viaceré vzduchové bubliny. Je to normálne.

Nepodávajte injekciu, ak je tekutina zakalená alebo má zmenenú farbu

alebo obsahuje veľké častice. Ak si nie ste istý, požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o náhradu.

2. Podajte injekčne Tremfyu použitím naplnenej injekčnej striekačky



Odstráňte kryt ihly

Držte injekčnú striekačku za telo a kryt ihly rovno stiahnite.

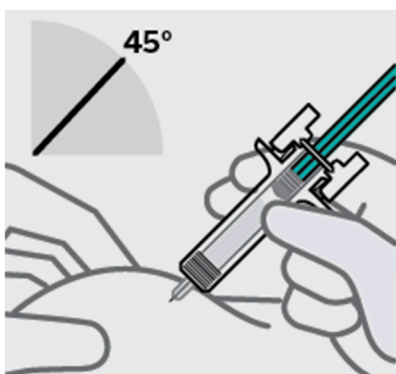
Je normálne, ak vidíte kvapku tekutiny.

Je dôležité podať injekciu do 5 minút od odstránenia krytu ihly.

Kryt ihly **nenasadzujte** naspäť, mohlo by to poškodiť ihlu.

Nedotýkajte sa ihly ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.

Nepoužívajte Tremfyu naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla. Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o náhradu.



Umiestnite prsty a zaved'te ihlu

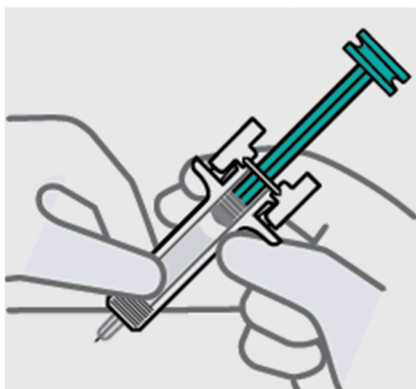
Umiestnite palec, ukazovák a prostredník **rovno pod lem pre prsty**, ako je zobrazené.

Nedotýkajte sa piestu ani oblasti nad lemom pre prsty, pretože to môže spôsobiť aktiváciu bezpečnostného zariadenia.

Druhú ruku použite na stlačenie kože v mieste podania injekcie. Umiestnite injekčnú striekačku ku koži približne v 45 stupňovom uhle.

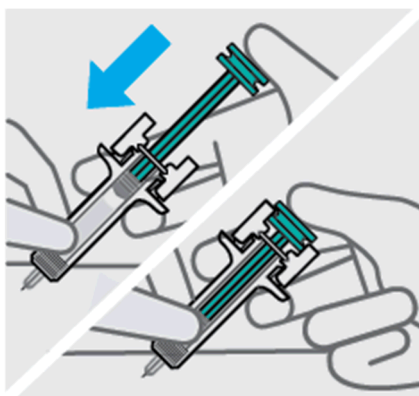
Je dôležité stlačiť dostatok kože, aby bola **injekcia podaná pod kožu** a nie do svalu.

Zaved'te ihlu rýchlym pohybom, podobným vrhaniu šípky.



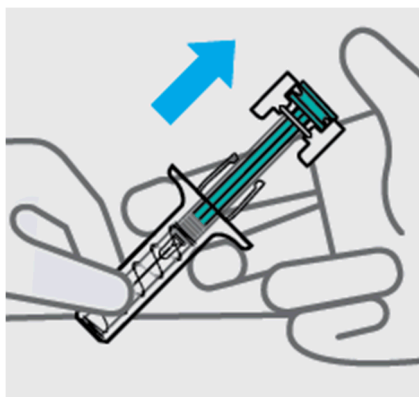
Uvoľnite stlačenie a presuňte ruku

Použite voľnú ruku na uchopenie tela injekčnej striekačky.



Stlačte piest

Umiestnite palec druhej ruky na piest a piest **stlačte rovno dolu, kým sa nezastaví**.



Uvoľnite tlak z piestu

Bezpečnostný kryt pokryje ihlu a uzamkne ju na mieste, keď vytiahnete ihlu z kože.

3. Po injekcii

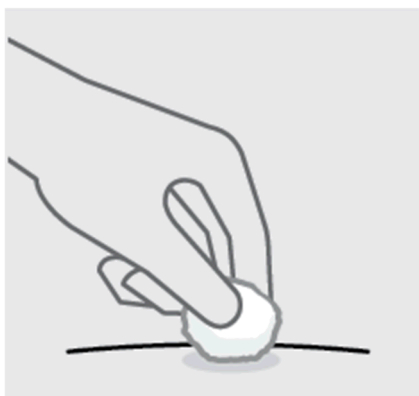


Vyhod'te použitú injekčnú striekačku

Hneď po použití vložte použitú injekčnú striekačku do kontajnera na ostré predmety.

Naplnenú injekčnú striekačku **nevyhadzujte** do domového odpadu.

Uistite sa, že tento kontajner po jeho naplnení zlikvidujete v súlade s pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry.



Skontrolujte miesto podania injekcie

V mieste podania injekcie sa môže nachádzať malé množstvo krvi alebo tekutiny.

Pritlačte na kožu vatový tampón alebo gázový vankúšik, kým sa krvácanie nezastaví.

Nešúchajte miesto podania injekcie.

Ak je to potrebné, miesto podania injekcie prekryte náplast'ou.

Podanie injekcie je ukončené!

Písomná informácia pre používateľa

Tremfya 100 mg OnePress injekčný roztok v naplnenom pere guselkumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu
3. Ako používať Tremfyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremfyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa

Tremfya obsahuje liečivo guselkumab, typ proteínu nazývaný monoklonálna protilátka.

Tento liek blokuje činnosť proteínu nazývaného IL-23, ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách u ľudí so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou.

Ložisková psoriáza

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne závažnou až závažnou „ložiskovou psoriázou“, zápalovým stavom postihujúcim kožu a nechty.

Tremfya môže zlepšiť stav kože a vzhľad nechtov a zmierniť príznaky, ako šupinatenie, opadávanie, odlupovanie, svrbenie, bolesť a pálenie.

Psoriatická artritída

Tremfya sa používa na liečbu ochorenia nazývaného „psoriatická artritída“, čo je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je často sprevádzané ložiskovou psoriázou. Ak máte psoriatickú artritídu, najskôr dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich nebudete znášať, dostanete Tremfyu na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia. Tremfya sa môže používať samostatne alebo s iným liekom nazývaným metotrexát.

Použitie Tremfye pri psoriatickej artritíde pomôže znížiť prejavy a príznaky ochorenia, spomalí poškodenie chrupavky a kosti kĺbov a zlepši vašu schopnosť vykonávať normálne každodenné činnosti.

Ulcerózna kolitída

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri ulceróznej kolitíde vám môže pomôcť tým, že zlepši prejavy a príznaky ochorenia vrátane krvavej stolice, potreby ponáhľať sa na toaletu a toho, koľkokrát musíte ísť na

toaletu, bolesti brucha a zápalu črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

Crohnova choroba

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri Crohnovej chorobe vám môže pomôcť tým, že zlepši prejavy a príznaky ochorenia, ako je hnačka, bolesť brucha a zápal črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu

Nepoužívajte Tremfyu

- ak ste alergický na guselkumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako použijete Tremfyu.
- ak máte aktívnu infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tremfyu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite z infekcie;
- ak máte infekciu, ktorá pretrváva alebo sa opätovne vracia;
- ak máte tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou;
- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie (pozri nižšie pod „Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie”);
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný počas liečby Tremfyou.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Tremfyu.

Možno budete potrebovať podľa pokynov lekára krvné testy, ktoré zistia, či máte vysokú hladinu pečeňových enzýmov pred začatím používania Tremfye a pri jej používaní. Zvýšená hladina pečeňových enzýmov sa môže vyskytnúť častejšie u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každé 4 týždne, ako u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každých 8 týždňov (pozri „Ako používať Tremfyu“ v časti 3).

Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie

Tremfya môže potenciálne spôsobiť vážne vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Tremfye si musíte všimnúť prejavy týchto stavov.

Prejavy alebo príznaky infekcií môžu zahŕňať horúčku alebo príznaky podobné chrípke; svalové bolesti, kašeľ; dýchavičnosť; pálenie pri močení alebo nutnosť močiť častejšie než obvykle; krv v spúte (hliene); úbytok telesnej hmotnosti; hnačku alebo bolesť žalúdka; teplú, červenú alebo bolestivú pokožku alebo vriedky na tele, ktoré sa líšia od psoriázy.

Pri používaní Tremfye sa vyskytli vážne alergické reakcie. Príznaky môžu zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, závraty alebo točenie hlavy alebo žihľavku (pozri „Vážne vedľajšie účinky“ v časti 4).

Prestaňte používať Tremfyu a **okamžite** informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek prejavy svedčiacie o možnej vážnej alergickej reakcii alebo infekcii.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nebol skúšaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tremfya

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný. Nesmiete dostať istý druh vakcín (živé vakcíny), kým používate Tremfyu.

Tehotenstvo a dojčenie

- Tremfya sa nemá používať počas gravidity, pretože účinky tohto lieku na tehotnú ženu nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste sa vyhli otehotneniu a musíte používať primeranú antikoncepciu, kým používate Tremfyu a minimálne 12 týždňov po poslednej dávke Tremfye. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.
- Ak dojčíte, alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom. Spolu so svojím lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo používať Tremfyu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tremfya ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tremfya obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Tremfyu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Tremfye sa podáva a ako dlho

Váš lekár rozhodne, ako dlho potrebujete používať Tremfyu.

Ložisková psoriáza

- Dávka je 100 mg (obsah 1 naplneného injekčného pera), ktoré sa podávajú injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Môže byť podaná vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 8 týždňov.

Psoriatická artritída

- Dávka je 100 mg (obsah 1 naplneného pera), ktoré sa podávajú injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Môže byť podaná vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 8 týždňov. Niektorým pacientom sa po prvej dávke môže Tremfya podávať každé 4 týždne. Váš lekár rozhodne, ako často môžete dostávať Tremfyu.

Ulcerózna kolitída

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- Intravenózna infúzia: Prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.
- Subkutánna injekcia: Prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánna injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánna injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Crohnova choroba**Začiatok liečby:**

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- intravenózna infúzia: prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch;
- subkutánna injekcia: prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánna injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánna injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Môžete sa spolu so svojim lekárom rozhodnúť, že si budete Tremfyu podávať sám. V tomto prípade dostanete príslušné školenie ako si podať injekčne Tremfyu. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek otázky o podaní injekcie sebe samému. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu, kým nedostanete školenie od svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Podrobné informácie o tom, ako používať Tremfyu, si pred použitím pozorne prečítajte v „Návode na použitie“, ktorý je ako príloha v škatuli.

Ak použijete viac Tremfye, ako máte

Ak ste dostali viac Tremfye, ako ste mali, alebo bola dávka podaná skôr, ako bolo predpísané, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Tremfyu

Ak ste si zabudli podať dávku Tremfye, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak prestanete používať Tremfyu

Nesmiete prestať používať Tremfyu, ak sa o tom najskôr neporozprávate so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť späť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte používať Tremfyu a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Možná vážna alergická reakcia (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) – prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním;
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
- vážne svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo vystúpenými hrčami;

- závrat, nízky krvný tlak alebo točenie hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne alebo stredne závažné. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie dýchacích ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- hnačka;
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi;
- kožná vyrážka;
- sčervenanie, podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená hladina druhu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofil;
- infekcie herpes simplex;
- hubová infekcia kože, napríklad medzi prstami na nohe (napr. atletická noha);
- zápal žalúdka a čriev (gastroenteritída);
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremfyu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke naplneného injekčného pera a na vonkajšej škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať naplnené injekčné pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Netraste.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je kalný alebo zafarbený, alebo obsahuje veľké častice. Pred použitím vyberte škatuľu z chladničky a naplnené injekčné pero nechajte vo vnútri škatule a nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremfya obsahuje

- Liečivo je guselkumab. Každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda na injekcie (pozri časť 2 „Tremfya obsahuje polysorbát 80”).

Ako vyzerá Tremfya a obsah balenia

Tremfya je číry, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok (injekcia). Je k dispozícii v baleniach obsahujúcich jedno naplnené injekčné pero a v multibaleniach obsahujúcich 2 škatule, z ktorých každá obsahuje 1 naplnené injekčné pero. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

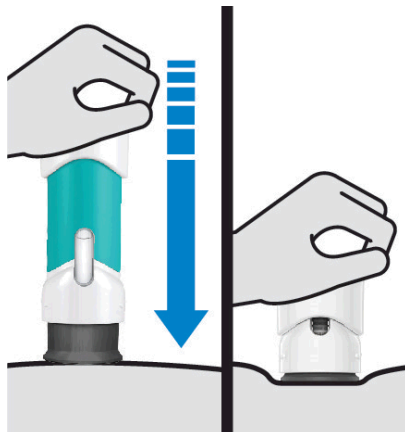
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

**Návod na použitie
Tremfya
100 mg OnePress naplnené pero**



ZARIADENIE NA JEDNORAZOVÉ POUŽITIE

Dôležité

Ak váš lekár rozhodne, že vy alebo váš opatrovatel' budete schopní podávať injekcie Tremfye doma, musíte dostať školenie o správnom spôsobe prípravy a podania injekcie Tremfye použitím naplneného pera.

Prečítajte si, prosím, tento Návod na použitie pred použitím Tremfye naplneného pera a zakaždým, keď dostanete nové naplnené pero. Informácie môžu byť aktualizované. Tento návod nenahrádza rozhovor s vaším lekárom o vašom zdravotnom stave alebo vašej liečbe.

Prečítajte si tiež, prosím, pozorne písomnú informáciu pre používateľa predtým, ako začnete s podávaním injekcie a s lekárom alebo zdravotnou sestrou preberte akékoľvek otázky, ktoré máte.

Počas vstrekovania zatlačte rukoväť úplne nadol, až kým zelené telo už nie je viditeľné, aby ste podali celú dávku.

Počas vstrekovania NEVYŤAHUJTE NAPLNENÉ INJEKČNÉ PERO. Ak to urobíte, naplnené pero sa uzamkne a nebude podaná celá dávka.



Informácie o uchovávaní

Uchovávať v chladničke pri 2 ° až 8 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Naplneným perom nikdy **netraste**.

Naplnené pero uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom a fyzickým poškodením.

Uchovávať Tremfyu a všetky lieky mimo dosahu detí.



Potrebuje pomoc?

Zavolajte svojmu lekárovi a položte mu všetky otázky, ktoré máte. V prípade potreby ďalšej pomoci alebo nahlásenia vašich skúseností si prečítajte kontaktné informácie miestneho zástupcu v písomnej informácii pre používateľa.

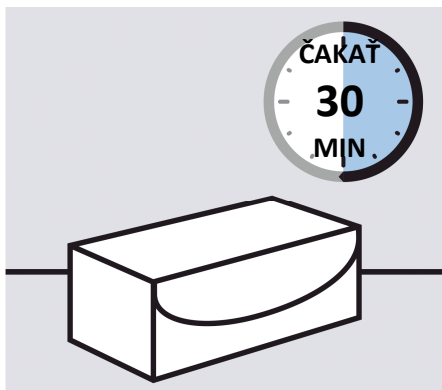
Naplnené injekčné pero na prvý pohľad



Budete potrebovať tieto pomôcky:

- 1 alkoholový tampón
- 1 vatový tampón alebo gázový vankúšik
- 1 náplast'
- 1 kontajner na ostré predmety (pozri krok 3)

1. Pripravte sa na injekciu

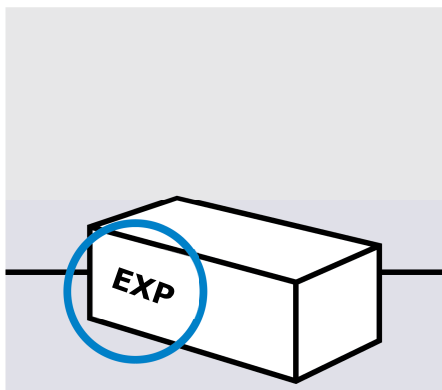


Skontrolujte škatuľu a počkajte, kým Tremfya dosiahne izbovú teplotu

Vyberte škatuľu s naplneným perom z chladničky.

Nechajte naplnené pero v škatuli a nechajte ho postáť na rovnom povrchu pri izbovej teplote **asi 30 minút** pred použitím.

Nezohrievajte iným spôsobom.



Skontrolujte dátum expirácie („EXP“) na škatuli.

Nepoužívajte, ak už uplynul dátum expirácie.

Nepodávajte injekciu, ak je pečať na škatuli porušená.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o nové naplnené pero.

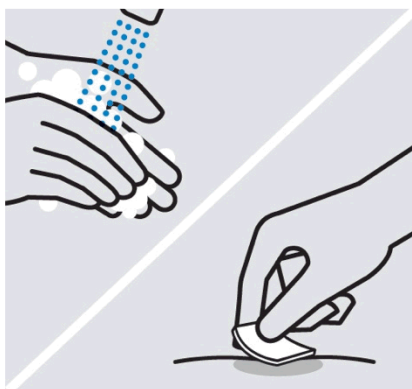


Vyberte miesto podania injekcie

Vyberte si z nasledujúcich miest na podanie injekcie:

- **predná strana stehien** (odporúčané);
- dolná časť brucha;
nepoužívajte 5-centimetrovú oblasť okolo svojho pupka;
- zadná strana nadlaktí (ak vám injekciu podáva opatrovateľ).

Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá, stvrdnutá alebo na ktorej sú jazvy či strie.



Umyte si ruky

Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.

Vyčistite miesto podania injekcie

Očistite vybrané miesto pre podanie injekcie alkoholovým tampónom a nechajte ho vyschnúť.

Po vyčistení miesta podania injekcie sa ho **nedotýkajte**, **neovievajte** ho ani naň **nefúkajte**.



Skontrolujte tekutinu v okienku

Vyberte naplnené pero zo škatule.

Skontrolujte tekutinu v okienku.

Má byť číra až svetložltá a môže obsahovať malé biele alebo priesvitné častice. Môžete tiež vidieť jednu alebo viaceré vzduchové bubliny.

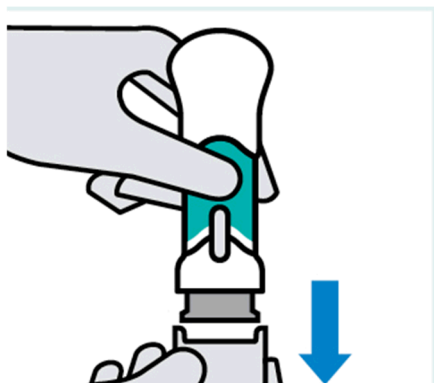
Je to normálne.

Nepodávajte injekciu, ak je tekutina:

- zakalená alebo
- má zmenenú farbu alebo
- obsahuje veľké častice.

Ak si nie ste istý, požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o nové naplnené pero.

2. Podajte injekčne Tremfyu použitím naplneného pera



Keď ste pripravený podať injekciu, odstráňte spodný kryt

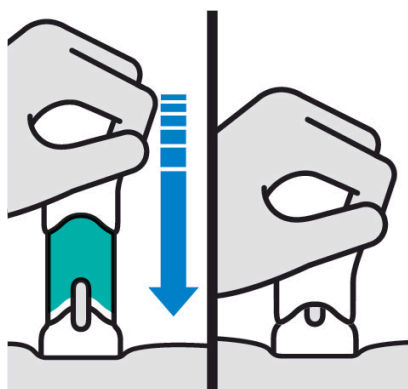
Po odstránení krytu majte ruky mimo chrániča ihly. Je normálne vidieť niekoľko kvapiek tekutiny.

Je dôležité podať injekciu do 5 minút od odstránenia krytu.

Kryt **nenasadzujte** naspäť, mohlo by to poškodiť ihlu.

Nepoužívajte naplnené pero, ak spadne po odstránení krytu.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o nové naplnené pero.



Priložte priamo na kožu

Zatlačte rukoväť úplne nadol, kým zelené telo už nie je viditeľné

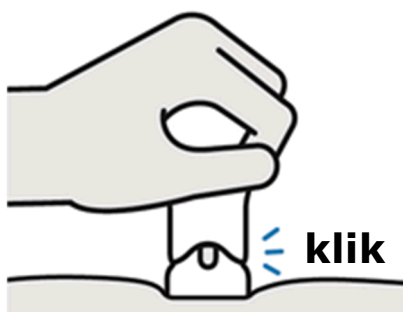
POČAS VSTREKOVANIA NEVYŤAHUJTE NAPLNENÉ PERO!

Ak to urobíte, chránič ihly sa uzamkne, bude vidno žltý pásik, a nebude podaná celá dávka.

Po začatí podávania injekcie môžete počuť kliknutie. Pokračujte v stláčaní.

Ak pocítite odpor, tlačte ďalej. To je normálne.

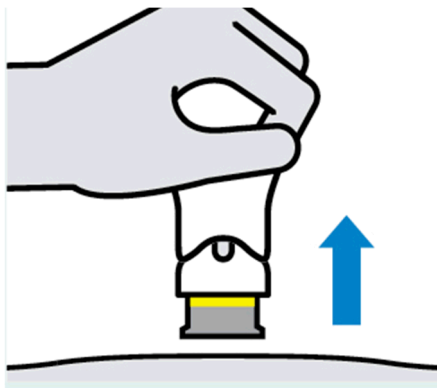
Liek sa vstrekuje, keď tlačíte. Robte to rýchlosťou, ktorá je pre vás prijateľná.



Skontrolujte, či je vstrekovanie ukončené

Vstrekovanie je ukončené, keď:

- **zelené telo už nie je viditeľné**
- rukoväť už nemôžete viac stlačiť
- môžete počuť kliknutie



Zodvihnite priamo nahor

Žltý pásik znamená, že chránič ihly je uzamknutý.

3. Po injekcii



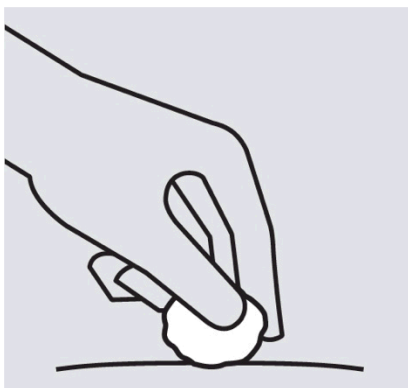
Vyhod'te použité pero

Hneď po použití vložte použité pero do kontajnera na ostré predmety.

Uistite sa, že tento kontajner po jeho naplnení zlikvidujete v súlade s pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Naplnené pero **nevyhadzujte** do domového odpadu.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nerecyklujte**.



Skontrolujte miesto podania injekcie

V mieste podania injekcie sa môže nachádzať malé množstvo krvi alebo tekutiny.

Pritlačte na kožu vatový tampón alebo gázový vankúšik, kým sa krvácanie nezastaví.

Nešúchajte miesto podania injekcie.

Ak je to potrebné, miesto podania injekcie prekryte náplast'ou.

Podanie injekcie je ukončené!

Písomná informácia pre používateľa

Tremfya 100 mg PushPen injekčný roztok v naplnenom pere guselkumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu
3. Ako používať Tremfyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremfyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa

Tremfya obsahuje liečivo guselkumab, typ proteínu nazývaný monoklonálna protilátka.

Tento liek blokuje činnosť proteínu nazývaného IL-23, ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách u ľudí so psoriázou, psoriatickou artritídou, ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou.

Ložisková psoriáza

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne závažnou až závažnou „ložiskovou psoriázou“, zápalovým stavom postihujúcim kožu a nechty.

Tremfya môže zlepšiť stav kože a vzhľad nechtov a zmierniť príznaky, ako šupinatenie, opadávanie, odlupovanie, svrbenie, bolesť a pálenie.

Psoriatická artritída

Tremfya sa používa na liečbu ochorenia nazývaného „psoriatická artritída“, čo je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je často sprevádzané ložiskovou psoriázou. Ak máte psoriatickú artritídu, najskôr dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich nebudete znášať, dostanete Tremfyu na zmiernenie prejavov a príznakov ochorenia. Tremfya sa môže používať samostatne alebo s iným liekom nazývaným metotrexát.

Použitie Tremfye pri psoriatickej artritíde pomôže znížiť prejavy a príznaky ochorenia, spomalí poškodenie chrupavky a kosti kĺbov a zlepši vašu schopnosť vykonávať normálne každodenné činnosti.

Ulcerózna kolitída

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri ulceróznej kolitíde vám môže pomôcť tým, že zlepši prejavy a príznaky ochorenia vrátane krvavej stolice, potreby ponáhľať sa na toaletu a toho, koľkokrát musíte ísť

na toaletu, bolesti brucha a zápalu črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

Crohnova choroba

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri Crohnovej chorobe vám môže pomôcť tým, že zlepši prejavy a príznaky ochorenia, ako je hnačka, bolesť brucha a zápal črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu

Nepoužívajte Tremfyu

- ak ste alergický na guselkumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako použijete Tremfyu.
- ak máte aktívnu infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tremfyu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite z infekcie;
- ak máte infekciu, ktorá pretrváva alebo sa opätovne vracia;
- ak máte tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou;
- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie (pozri nižšie pod „Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie”);
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný počas liečby Tremfyou.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Tremfyu.

Možno budete potrebovať podľa pokynov lekára krvné testy, ktoré zistia, či máte vysokú hladinu pečeňových enzýmov pred začatím používania Tremfye a pri jej používaní. Zvýšená hladina pečeňových enzýmov sa môže vyskytnúť častejšie u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každé 4 týždne, ako u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každých 8 týždňov (pozri „Ako používať Tremfyu“ v časti 3).

Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie

Tremfya môže potenciálne spôsobiť vážne vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Tremfye si musíte všimnúť prejavy týchto stavov.

Prejavy alebo príznaky infekcií môžu zahŕňať horúčku alebo príznaky podobné chrípke; svalové bolesti; kašeľ; dýchavičnosť; pálenie pri močení alebo nutnosť močiť častejšie než obvykle; krv v spúte (hliene); úbytok telesnej hmotnosti; hnačku alebo bolesť žalúdka; teplú, červenú alebo bolestivú pokožku alebo vriedky na tele, ktoré sa líšia od psoriázy.

Pri používaní Tremfye sa vyskytli vážne alergické reakcie. Príznaky môžu zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, závraty alebo točenie hlavy alebo žihľavku (pozri „Vážne vedľajšie účinky“ v časti 4).

Prestaňte používať Tremfyu a **okamžite** informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek prejavy svedčiacie o možnej vážnej alergickej reakcii alebo infekcii.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nebol skúšaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tremfya

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný. Nesmiete dostať istý druh vakcín (živé vakcíny), kým používate Tremfyu.

Tehotenstvo a dojčenie

- Tremfya sa nemá používať počas gravidity, pretože účinky tohto lieku na tehotné ženy nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste sa vyhli otehotneniu a musíte používať primeranú antikoncepciu, kým používate Tremfyu a minimálne 12 týždňov po poslednej dávke Tremfye. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom.
- Ak dojčíte, alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojím lekárom. Spolu so svojím lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo používať Tremfyu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tremfya ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tremfya obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Tremfyu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Tremfye sa podáva a ako dlho

Váš lekár rozhodne, ako dlho potrebujete používať Tremfyu.

Ložisková psoriáza

- Dávka je 100 mg (obsah 1 naplneného injekčného pera), ktorá sa podáva injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Môže byť podaná vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 8 týždňov.

Psoriatická artritída

- Dávka je 100 mg (obsah 1 naplneného pera), ktorá sa podáva injekciou pod kožu (subkutánna injekcia). Môže byť podaná vašim lekárom alebo zdravotnou sestrou.
- Po prvej dávke dostanete ďalšiu dávku o 4 týždne neskôr, a potom každých 8 týždňov. Niektorým pacientom sa po prvej dávke môže Tremfya podávať každé 4 týždne. Váš lekár rozhodne, ako často môžete dostávať Tremfyu.

Ulcerózna kolitída

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- Intravenózna infúzia: Prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.
- Subkutánna injekcia: Prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánna injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánna injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Crohnova choroba**Začiatok liečby**

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- intravenózna infúzia: prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch;
- subkutánna injekcia: prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánna injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánna injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Môžete sa spolu so svojim lekárom rozhodnúť, že si budete Tremfyu podávať sám. V tomto prípade dostanete príslušné školenie ako si podať injekčne Tremfyu. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek otázky o podaní injekcie sebe samému. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu, kým nedostanete školenie od svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Podrobné informácie o tom, ako používať Tremfyu, si pred použitím pozorne prečítajte v „Návode na použitie“, ktorý je ako príloha v škatuli.

Ak použijete viac Tremfye, ako máte

Ak ste dostali viac Tremfye, ako ste mali, alebo bola dávka podaná skôr, ako bolo predpísané, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Tremfyu

Ak ste si zabudli podať dávku Tremfye, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak prestanete používať Tremfyu

Nesmiete prestať používať Tremfyu, ak sa o tom najskôr neporozprávate so svojim lekárom.

Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť späť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte používať Tremfyu a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Možná vážna alergická reakcia (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) – prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním;
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
- vážne svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo vystúpenými hrčami;

- závrat, nízky krvný tlak alebo točenie hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne alebo stredne závažné. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie dýchacích ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- hnačka;
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi;
- kožná vyrážka;
- sčervenanie, podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená hladina druhu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofil;
- infekcie herpes simplex;
- hubová infekcia kože, napríklad medzi prstami na nohe (napr. atletická noha);
- zápal žalúdka a čriev (gastroenteritída);
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremfyu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke naplneného injekčného pera a na vonkajšej škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte naplnené pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Netraste.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo má zmenenú farbu, alebo obsahuje veľké častice. Pred použitím vyberte škatuľu z chladničky a naplnené pero nechajte vo vnútri škatule a nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremfya obsahuje

- Liečivo je guselkumab. Každé naplnené injekčné pero obsahuje 100 mg guselkumabu v 1 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda na injekcie (pozri časť 2 „Tremfya obsahuje polysorbát 80”).

Ako vyzerá Tremfya a obsah balenia

Tremfya je číry, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok (injekcia). Je k dispozícii v baleniach obsahujúcich jedno naplnené pero a v multibaleníach obsahujúcich 2 škatule, z ktorých každá obsahuje 1 naplnené pero. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

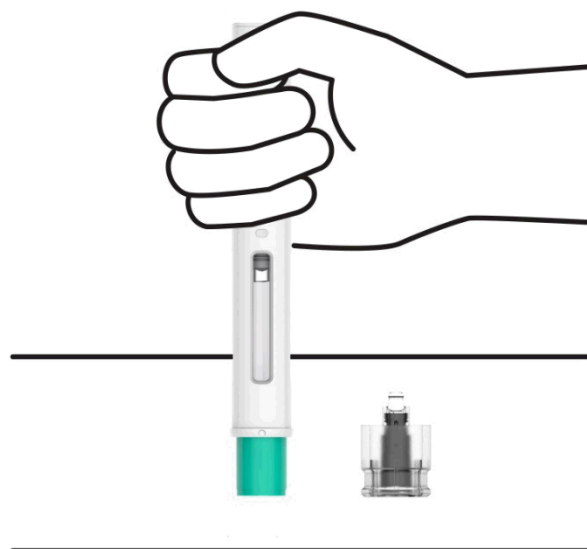
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

**Návod na použitie
Tremfya
100 mg PushPen naplnené pero**



ZARIADENIE NA JEDNORAZOVÉ POUŽITIE

Dôležité upozornenie

Tremfya sa dodáva v jednorazovom naplnenom pera obsahujúcom jednu 100 mg dávku.

Ak váš lekár rozhodne, že vy alebo opatrovatel' môžete podávať injekcie Tremfye doma, je nutné, aby ste absolvovali školenie o správnom spôsobe prípravy a podávania injekcie Tremfye pomocou naplneného pera.

Tento návod na použitie si prečítajte pred použitím naplneného pera Tremfya a vždy, keď dostanete nové naplnené pero. Môžu sa objaviť nové informácie. Tento návod na použitie nenahrádza rozhovor s lekárom o vašom zdravotnom stave alebo liečbe. Pred začatím podávania injekcie si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a všetky prípadné otázky prediskutujte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Každá Tremfya naplnené pero sa môže použiť len raz. Použité naplnené pero (pozri krok 4) po jednej dávke vyhodte, aj keď v ňom ešte zostal liek. Naplnené pero nepoužívajte opakovane.



Informácie o uchovávaní

Uchovávajte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Neuchovávajte v mrazničke.

Naplneným perom nikdy **netraste**.

Naplnené pero uchovávajte v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom a fyzickým poškodením. Tremfyu a všetky lieky uchovávajte mimo dosahu detí.



Potrebuje pomoc?

Obráťte sa na svojho lekára a porozprávajte sa o akýchkoľvek otázkach, ktoré máte. Ak chcete získať ďalšiu pomoc alebo sa podeliť o svoje názory, pozrite si písomnú informáciu pre používateľa, kde nájdete aj kontaktné informácie miestneho zástupcu.

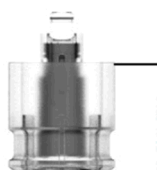
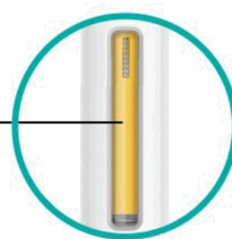
Naplnené pero na prvý pohľad

Pred použitím



Po použití

Žltý piest
vyplní
zobrazovacie okno



Kryt
Neodstraňujte,
kým nie ste
prípravený
podat' injekciu
(Pozri krok 3)

Budete potrebovať:

- 1 naplnené pero

Nie je k dispozícii v škatuli:

- Alkoholové tampóny
- Vátové tampóny alebo gázové vankúšiky
- Náplasti
- Kontajner na ostré predmety (pozri krok 4)

1. Pred podaním



Nechajte Tremfy dosiahnuť izbovú teplotu

Vyberte škatuľu z chladničky a nechajte škatuľu postáť na rovnom povrchu pri izbovej teplote asi **30 minút** pred použitím.

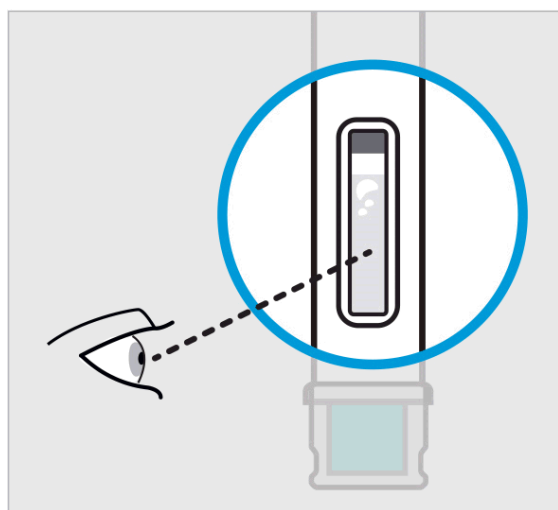
Nezohrievajte naplnené pero iným spôsobom.

Skontrolujte dátum expirácie („EXP“) na škatuli.

Nepoužívajte naplnené pero, ak dátum expirácie uplynul alebo ak je pečať na škatuli porušená.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika a požiadajte o nové naplnené pero.

2. Pripravte sa na podanie injekcie



Skontrolujte kvapalinu v okienku, či je číra až svetložltá

Naplnené pero vyberte zo škatule.

Skontrolujte tekutinu v okienku. Má byť číra až svetložltá a môže obsahovať nepatrné biele alebo priesvitné čiastočky. Môžete tiež vidieť vzduchové bubliny.

To je normálne.

Nepodávajte injekciu, ak je tekutina:

- zakalená alebo
- má zmenenú farbu alebo
- obsahuje veľké častice

Ak si nie ste istý, požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o nové naplnené pero.

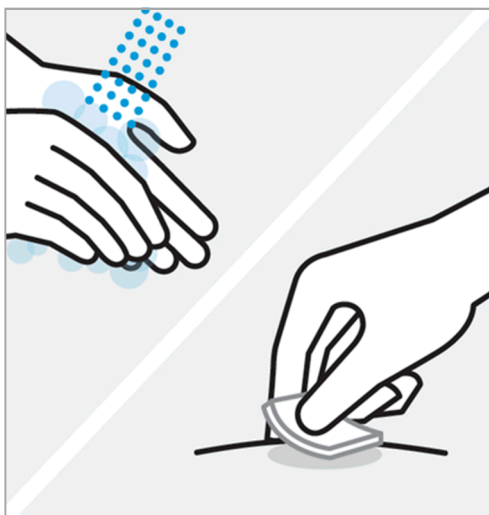


Vyberte miesto podania injekcie

Na podanie injekcie vyberte niektorú z nasledujúcich oblastí:

- predná strana stehien;
- dolná časť brucha;
nepoužívajte 5-centimetrovú oblasť okolo pupka;
- zadná strana nadlaktí (ak vám injekciu podáva opatrovateľ).

Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá, zhrubnutá alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami.



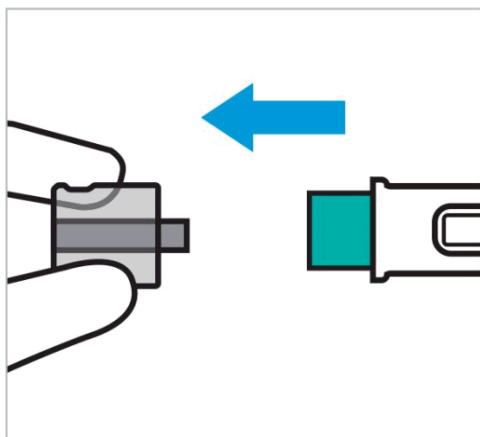
Umyte si ruky a vyčistite miesto podania injekcie

Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.

Očistite vybrané miesto pre podanie injekcie alkoholovým tampónom a nechajte ho vyschnúť.

Po vyčistení miesta podania injekcie sa ho **nedotýkajte**, **neovievajte** ho ani naň **nefúkajte**.

3. Tremfyu si vstreknite pomocou naplneného pera



Keď ste pripravený podať injekciu, odstráňte kryt

Nedotýkajte sa zeleného chrániča ihly!

Tým sa môže začať podávanie injekcie a vy nedostanete dávku.

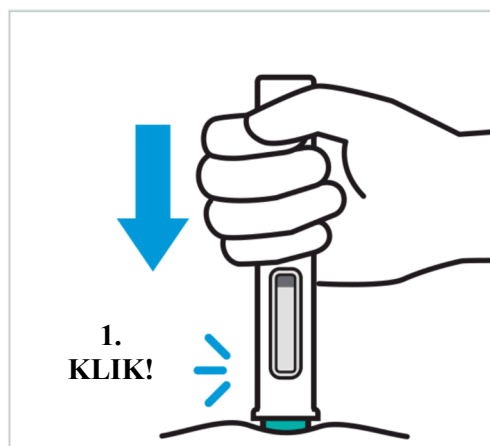
Kryt rovno stiahnite. Je normálne vidieť niekoľko kvapiek tekutiny.

Tremfyu si podajte do 5 minút po odstránení krytu.

Nedávajte kryt späť, pretože by to mohlo poškodiť ihlu.

Nepoužívajte naplnené pero, ak spadlo po odstránení krytu.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika a požiadajte o nové naplnené pero.



Naplnené pero umiestnite priamo na miesto vpichu a potom zatlačte a podržte naplnené pero

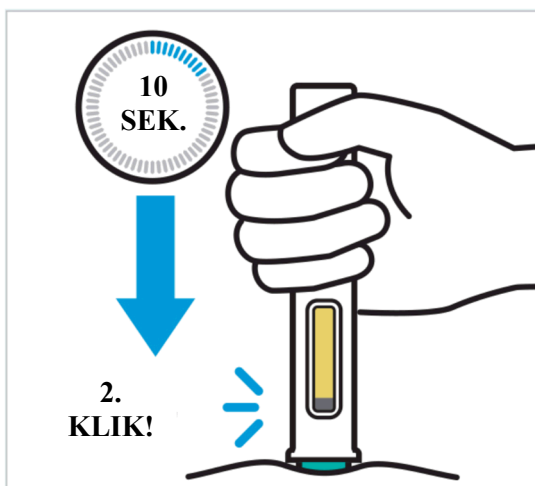
Počas vstrekovania nevyťahujte naplnené pero!

Ak to urobíte, zelený chránič ihly sa zablokuje a nepodá sa celá dávka.

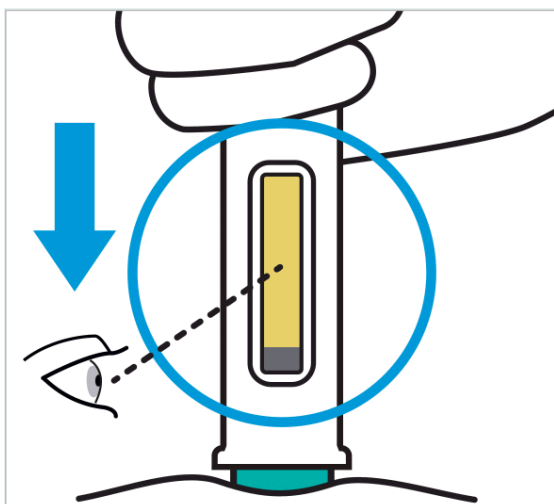
Umiestnite naplnené pero priamo na miesto vpichu tak, aby bol zelený chránič ihly priložený ku koži a okienko smerovalo k vám.

Stláčajte naplnené pero a držte ho stále opreté o kožu.

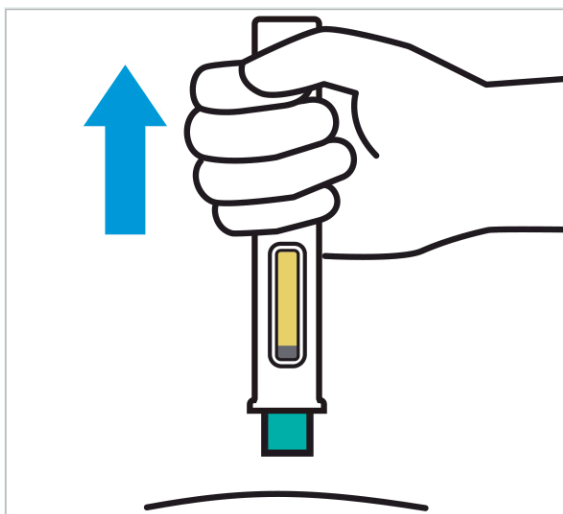
Budete počuť prvé kliknutie.



Držte naplnené pero pevne proti pokožke asi 10 sekúnd, aby ste počuli druhé kliknutie
Takmer ste skončili.

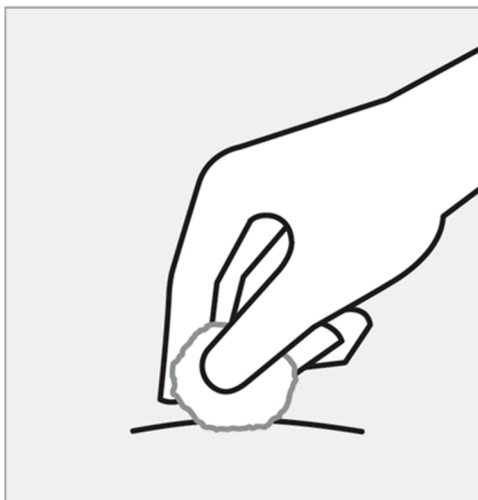


Držte ďalej proti pokožke a uistite sa, že podanie injekcie je dokončené
Injekcia je dokončená, keď sa žltý piest prestane pohybovať a vyplní okienko.



Zdvihnite priamo nahor

4. Po podaní injekcie



Skontrolujte miesto podania injekcie

V mieste podania injekcie môže byť malé množstvo krvi alebo tekutiny. Jemne pritlačte na miesto vpichu vatovým tampónom alebo gázou, kým sa krvácanie nezastaví.

Nešúchajte miesto podania injekcie. Ak je to potrebné, miesto podania injekcie prekryte náplast'ou. Podanie injekcie je teraz dokončené!



Použité naplnené pero a kryt vyhod'te

Hneď po použití vložte použité naplnené pero a kryt do kontajnera na ostré predmety.

Uistite sa, že tento kontajner po jeho naplnení zlikvidujete v súlade s pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Naplnené pero **nevyhadzujte** do domového odpadu.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nerecyklujte**.

Písomná informácia pre používateľa

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke guselkumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu
3. Ako používať Tremfyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremfyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa

Tremfya obsahuje liečivo guselkumab, typ proteínu nazývaný monoklonálna protilátka.

Tento liek blokuje činnosť proteínu nazývaného IL-23, ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách u ľudí s ulceróznou kolitídou a Crohnovou chorobou.

Ulcerózna kolitída

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri ulceróznej kolitíde vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia vrátane krvavej stolice, potreby ponáhľať sa na toaletu a toho, koľkokrát musíte ísť na toaletu, bolesti brucha a zápalu črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

Crohnova choroba

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri Crohnovej chorobe vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia, ako je hnačka, bolesť brucha a zápal črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu

Nepoužívajte Tremfyu

- ak ste alergický na guselkumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako použijete Tremfyu.
- ak máte aktívnu infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tremfyu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite z infekcie;
- ak máte infekciu, ktorá pretrváva alebo sa opätovne vracia;
- ak máte tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou;
- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie (pozri nižšie pod „Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie”);
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný počas liečby Tremfyu.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Tremfyu.

Možno budete potrebovať podľa pokynov lekára krvné testy, ktoré zistia, či máte vysokú hladinu pečeňových enzýmov pred začatím používania Tremfy a pri jej používaní. Zvýšená hladina pečeňových enzýmov sa môže vyskytnúť častejšie u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každé 4 týždne, ako u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každých 8 týždňov (pozri „Ako používať Tremfyu“ v časti 3).

Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie

Tremfy môže potenciálne spôsobiť vážne vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Tremfy si musíte všimnúť prejavy týchto stavov.

Prejavy alebo príznaky infekcií môžu zahŕňať horúčku alebo príznaky podobné chrípke; svalové bolesti, kašeľ; dýchavičnosť; pálenie pri močení alebo nutnosť močiť častejšie než obvykle; krv v spúte (hliene); úbytok telesnej hmotnosti; hnačku alebo bolesť žalúdka; teplú, červenú alebo bolestivú pokožku alebo vriedky na tele.

Pri používaní Tremfy sa vyskytli vážne alergické reakcie. Príznaky môžu zahŕňať opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, závraty alebo točenie hlavy alebo žihľavku (pozri „Vážne vedľajšie účinky“ v časti 4).

Prestaňte používať Tremfyu a **okamžite** informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek prejavy svedčiace o možnej vážnej alergickej reakcii alebo infekcii.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nebol skúšaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tremfy

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný. Nesmiete dostať istý druh vakcín (živé vakcíny), kým používate Tremfyu.

Tehotenstvo a dojčenie

- Tremfy sa nemá používať počas gravidity, pretože účinky tohto lieku na tehotnú ženu nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste sa vyhli otehotneniu a musíte

používať primeranú antikoncepciu, kým používate Tremfyu a minimálne 12 týždňov po poslednej dávke Tremfye. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom.

- Ak dojčíte, alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom. Spolu so svojim lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo používať Tremfyu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tremfya ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tremfya obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v každej naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Tremfyu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Tremfye sa podáva a ako dlho

Váš lekár rozhodne, ako dlho potrebujete používať Tremfyu.

Ulcerózna kolitída

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- Intravenózna infúzia: Prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.
- Subkutánná injekcia: Prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánná injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánná injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Crohnova choroba

Začiatok liečby

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- intravenózna infúzia: prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch;
- subkutánná injekcia: prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánná injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánná injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Môžete sa spolu so svojim lekárom rozhodnúť, že si budete Tremfyu podávať sám. V tomto prípade dostanete príslušné školenie ako si podať injekčne Tremfyu. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek otázky o podaní injekcie sebe samému. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu, kým nedostanete školenie od svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Podrobné informácie o tom, ako používať Tremfyu, si pred použitím pozorne prečítajte v „Návode na použitie“, ktorý je ako príloha v škatuli.

Ak použijete viac Tremfye, ako máte

Ak ste dostali viac Tremfye, ako ste mali, alebo bola dávka podaná skôr, ako bolo predpísané, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Tremfyu

Ak ste si zabudli podať dávku Tremfye, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak prestanete používať Tremfyu

Nesmiete prestať používať Tremfyu, ak sa o tom najskôr neporozprávate so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť späť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte používať Tremfyu a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Možná vážna alergická reakcia (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) – prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním;
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
- vážne svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo vystúpenými hrčami;
- závrat, nízky krvný tlak alebo točenie hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne alebo stredne závažné. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie dýchacích ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- hnačka;
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi;
- kožná vyrážka;
- sčervenanie, podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená hladina druhu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofily;
- infekcie herpes simplex;
- hubová infekcia kože, napríklad medzi prstami na nohe (napr. atletická noha);
- zápal žalúdka a čriev (gastroenteritída);
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremfyu

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke injekčnej striekačky a na vonkajšej škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať naplnenú injekčnú striekačku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.

Netraste.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo má zmenenú farbu, alebo obsahuje veľké častice. Pred použitím vyberte škatuľu z chladničky a naplnenú injekčnú striekačku nechajte vo vnútri škatule a nechajte ju dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremfya obsahuje

- Liečivo je guselkumab. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda na injekcie (pozri časť 2 „Tremfya obsahuje polysorbát 80“).

Ako vyzerá Tremfya a obsah balenia

Tremfya je číry, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok (injekcia). Je k dispozícii v baleniach obsahujúcich jednu naplnenú injekčnú striekačku a v multibalení obsahujúcom 2 škatule, z ktorých každá obsahuje 1 naplnenú injekčnú striekačku. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

**Návod na použitie
Tremfya
200 mg naplnená injekčná striekačka**



ZARIADENIE NA JEDNORAZOVÉ POUŽITIE

Dôležité upozornenie

Tremfya sa dodáva v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke obsahujúcej jednu 200 mg dávku.

Váš lekár vám povie, či budete musieť použiť 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky.

Ak váš lekár rozhodne, že vy alebo váš opatrovateľ môžete podávať injekcie Tremfye doma, je nutné, aby ste absolvovali školenie o správnom spôsobe prípravy a podávania injekcie Tremfye pomocou naplnenej injekčnej striekačky.

Pred použitím Tremfye naplnenej injekčnej striekačky a pri každom doplnení zásob si prečítajte tento návod na použitie. Môžu sa objaviť nové informácie. Tento návod na použitie nenahrádza rozhovor s lekárom o vašom zdravotnom stave alebo liečbe. Pred začatím podávania injekcie si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a všetky prípadné otázky prediskutujte so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Každá Tremfya naplnená injekčná striekačka sa môže použiť len raz. Použitú naplnenú injekčnú striekačku (pozri krok 4) po jednej dávke vyhodte, aj keď v nej ešte zostal liek. Naplnenú injekčnú striekačku Tremfya nepoužívajte opakovane.

Naplnená injekčná striekačka Tremfya je určená na injekciu pod kožu, nie do svalu ani žily. Po podaní injekcie sa ihla zasunie do zariadenia a zaistí sa na mieste.



Informácie o uchovávaní

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenou injekčnou striekačkou nikdy **netraste**.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom a fyzickým poškodením.

Tremfyu a všetky lieky uchovávať mimo dosahu detí.

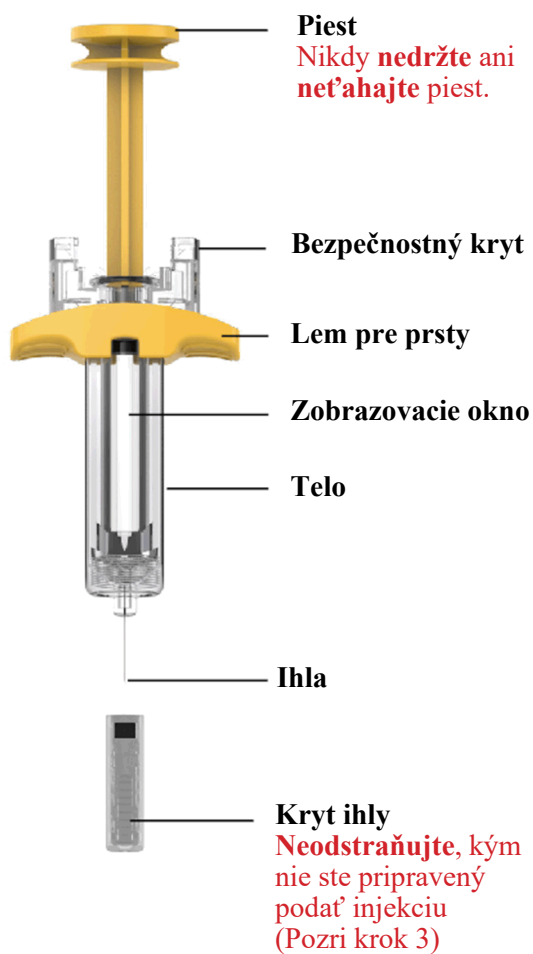


Potrebuje pomoc?

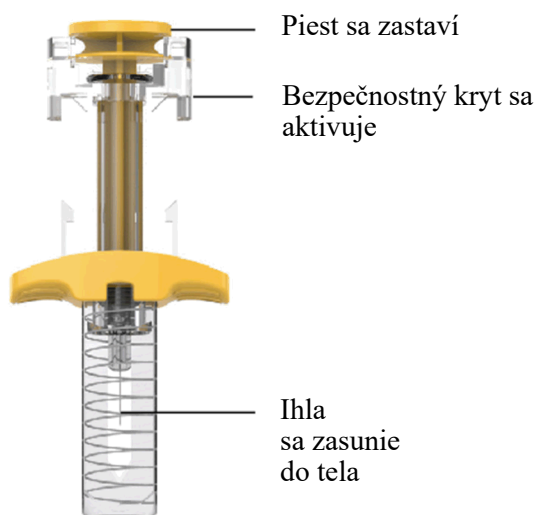
Obráťte sa na svojho lekára a porozprávajte sa o akýchkoľvek otázkach, ktoré máte. Ak chcete získať ďalšiu pomoc alebo sa podeliť o svoje názory, pozrite si písomnú informáciu pre používateľa, kde nájdete aj kontaktné informácie miestneho zástupcu.

Naplnená injekčná striekačka na prvý pohľad

Pred použitím



Po použití



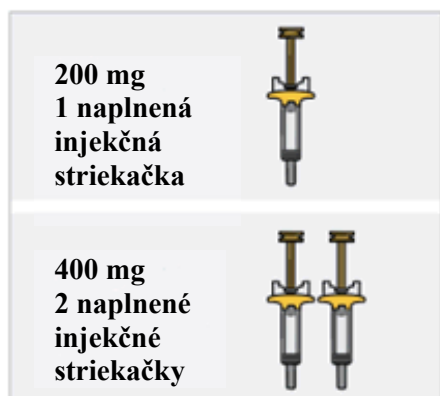
Budete potrebovať:

- 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky na základe dávky predpísanej vaším lekárom

Nie je k dispozícii v škatuli:

- Alkoholové tampóny
- Vátové tampóny alebo gázové vankúšiky
- Náplasti
- Kontajner na ostré predmety (pozri krok 4)

1. Pred podaním



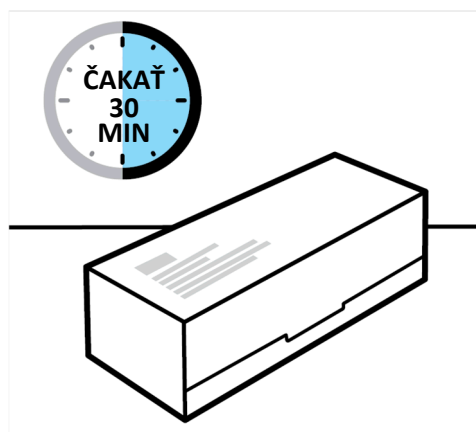
Skontrolujte si dávku, aby ste zistili, či budete musieť použiť 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky a skontrolujte škatuľu (škatule)

Vyberte škatuľu (škatule) s naplnenou injekčnou striekačkou z chladničky.

Skontrolujte dátum expirácie („EXP“).

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak dátum expirácie uplynul alebo ak je pečať na škatuli porušená.

Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o novú naplnenú injekčnú striekačku.

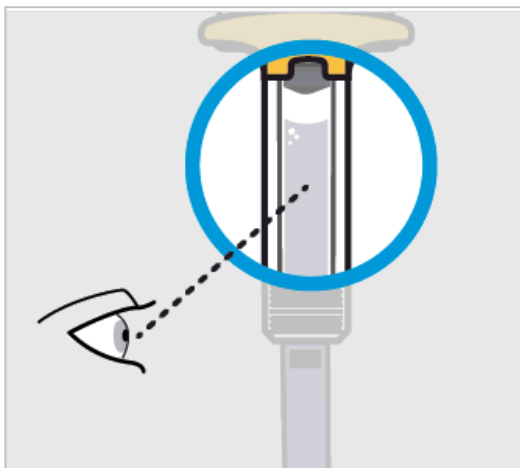


Nechajte Tremfy dosiahnuť izbovú teplotu

Nechajte škatuľu (škatule) postáť na rovnom povrchu pri izbovej teplote asi **30 minút** pred použitím.

Nezohrievajte naplnenú injekčnú striekačku (striekačky) iným spôsobom.

2. Pripravte sa na podanie injekcie



Skontrolujte kvapalinu, či je číra až svetložltá

Vyberte naplnenú injekčnú striekačku zo škatule.

Skontrolujte tekutinu v zobrazovacom okne. Má byť číra až svetložltá a môže obsahovať nepatrné biele alebo priesvitné čiastočky. Môžete tiež vidieť vzduchové bubliny. To je normálne.

Nepodávajte injekciu, ak je tekutina:

- zakalená alebo
- má zmenenú farbu alebo
- obsahuje veľké častice

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadne.

Ak si nie ste istý, požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o novú naplnenú injekčnú striekačku.



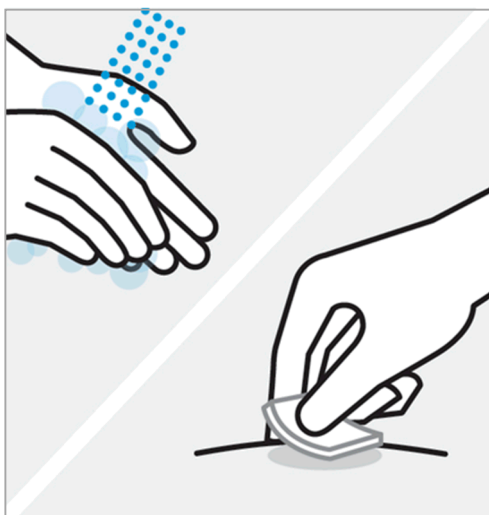
Vyberte miesto podania injekcie

Na podanie injekcie vyberte miesto v niektorej z nasledujúcich oblastí:

- predná strana stehien;
- dolná časť brucha;
nepoužívajte 5-centimetrovú oblasť okolo pupka;
- zadná strana nadlaktí (ak vám injekciu podáva opatrovateľ).

Ak potrebujete podať 2 injekcie na podanie celej dávky, vyberte si rôzne oblasti alebo nechajte medzi miestami podania injekcie aspoň 5 centimetrov.

Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá, zhrubnutá alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami.



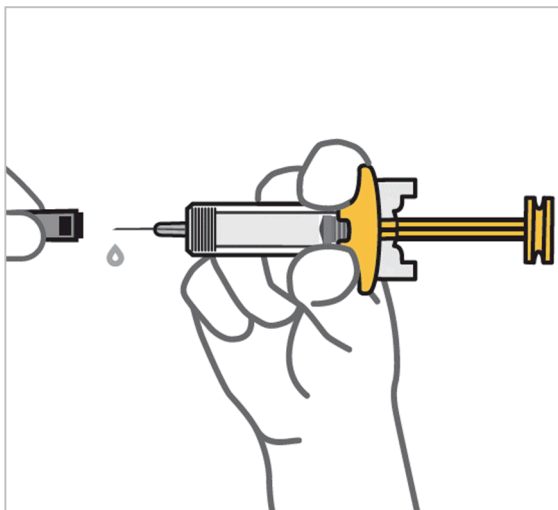
Umyte si ruky a vyčistite miesto podania injekcie

Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.

Očistite vybrané miesto pre podanie injekcie alkoholovým tampónom a nechajte ho vyschnúť.

Po vyčistení miesta podania injekcie sa ho **nedotýkajte, neovievajte** ho ani naň **nefúkajte**.

3. Podajte injekčne Tremfyu použitím naplnenej injekčnej striekačky



Ked' ste pripravený podať injekciu, odstráňte kryt ihly

Držte injekčnú striekačku za telo a kryt ihly rovno stiahnite.

Je normálne vidieť niekoľko kvapiek tekutiny.

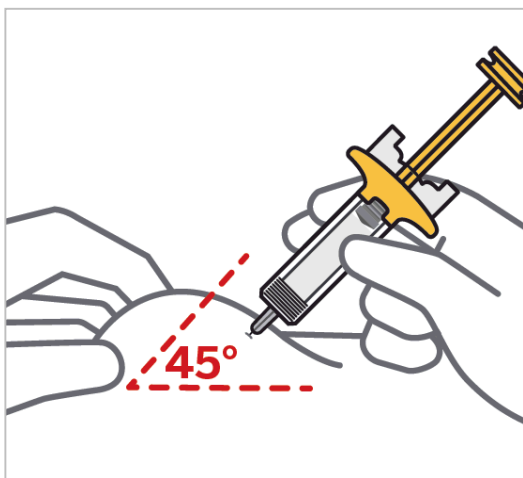
Tremfyu si podajte do 5 minút po odstránení krytu ihly.

Kryt ihly **nenasadzujte** naspäť, mohlo by to poškodiť ihlu alebo spôsobiť poranenie ihlou.

Nedotýkajte sa ihly ani nedovoľte, aby sa dotkla akéhokoľvek povrchu.

Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak spadne. Požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o novú naplnenú injekčnú striekačku.

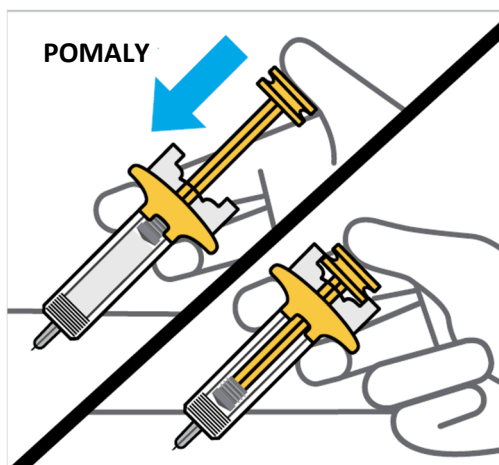
Nikdy **nedržte ani **neťahajte** piest.**



Stlačte miesto vpichu a ihlu vpichnete približne pod 45-stupňovým uhlom

Je dôležité stlačiť dostatok kože, aby bola injekcia podaná pod kožu a nie do svalu.

Zaved'te ihlu rýchlym pohybom, podobným vrhaniu šípky.



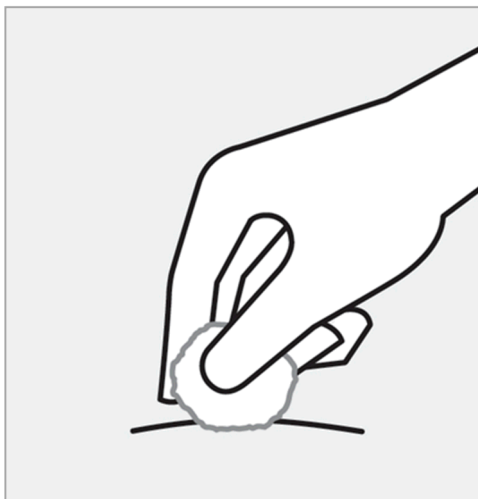
Pomaly stláčajte piest až na doraz, kým sa nezastaví, aby sa vstrekla všetka tekutina
 Pri stláčaní piesta pocítite určitý odpor, je to normálne.



Uvoľnite tlak z piesta a odstráňte ihlu z kože
 Ihla sa zasunie do zariadenia a zaistí sa na mieste.

Ak si vaša predpísaná dávka vyžaduje dve injekcie, zopakujte kroky 2 až 4 s druhou naplnenou injekčnou striekačkou.

4. Po podaní injekcie



Skontrolujte miesto podania injekcie

V mieste podania injekcie môže byť malé množstvo krvi alebo tekutiny. Jemne pritlačte na miesto vpichu vatovým tampónom alebo gázou, kým sa krvácanie nezastaví.

Nešúchajte miesto podania injekcie. Ak je to potrebné, miesto podania injekcie prekryte náplast'ou. Podanie injekcie je teraz dokončené!



Vyhod'te použitú naplnenú injekčnú striekačku

Hneď po použití vložte použitú injekčnú striekačku do kontajnera na ostré predmety.

Uistite sa, že tento kontajner po jeho naplnení zlikvidujete v súlade s pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Naplnenú injekčnú striekačku **nevyhadzujte** do domového odpadu.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nerecyklujte**.

Písomná informácia pre používateľa

Tremfya 200 mg injekčný roztok v naplnenom pere guselkumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu
3. Ako používať Tremfyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremfyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa

Tremfya obsahuje liečivo guselkumab, typ proteínu nazývaný monoklonálna protilátka.

Tento liek blokuje činnosť proteínu nazývaného IL-23, ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách u ľudí s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou.

Ulcerózna kolitída

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri ulceróznej kolitíde vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia vrátane krvavej stolice, potreby ponáhľať sa na toaletu a toho, koľkokrát musíte ísť na toaletu, bolesti brucha a zápalu črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

Crohnova choroba

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri Crohnovej chorobe vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia, ako je hnačka, bolesť brucha a zápal črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu

Nepoužívajte Tremfyu

- ak ste alergický na guselkumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako použijete Tremfyu.
- ak máte aktívnu infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tremfyu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite z infekcie;
- ak máte infekciu, ktorá pretrváva alebo sa opätovne vracia;
- ak máte tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou;
- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie (pozri nižšie pod „Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie”);
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný počas liečby Tremfyu.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Tremfyu.

Možno budete potrebovať podľa pokynov lekára krvné testy, ktoré zistia, či máte vysokú hladinu pečeňových enzýmov pred začatím používania Tremfy a pri jej používaní. Zvýšená hladina pečeňových enzýmov sa môže vyskytnúť častejšie u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každé 4 týždne, ako u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každých 8 týždňov (pozri „Ako používať Tremfyu“ v časti 3).

Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie

Tremfy môže potenciálne spôsobiť vážne vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Tremfy si musíte všimnúť prejavy týchto stavov.

Prejavy a príznaky infekcií môžu zahŕňať horúčku alebo príznaky podobné chrípke; svalové bolesti, kašeľ; dýchavičnosť; pálenie pri močení alebo nutnosť močiť častejšie než obvykle; krv v spúte (hliene); úbytok telesnej hmotnosti; hnačku alebo bolesť žalúdka; teplú, červenú alebo bolestivú pokožku alebo vriedky na tele.

Pri používaní Tremfy sa vyskytli vážne alergické reakcie. Príznaky môžu zahŕňať, opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, závraty alebo točenie hlavy alebo žihľavka (pozri „Vážne vedľajšie účinky“ v časti 4).

Prestaňte používať Tremfyu a **okamžite** informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek prejavy svedčiace o možnej vážnej alergickej reakcii alebo infekcii.

Deti a dospievajúci

Nepodávajú tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nebol skúšaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tremfy

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný. Nesmiete dostať istý druh vakcín (živé vakcíny), kým používate Tremfyu.

Tehotenstvo a dojčenie

- Tremfy sa nemá používať počas gravidity, pretože účinky tohto lieku na tehotnú ženu nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste sa vyhli otehotneniu a musíte

používať primeranú antikoncepciu, kým používate Tremfyu a minimálne 12 týždňov po poslednej dávke Tremfye. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom.

- Ak dojčíte, alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom. Spolu so svojim lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo používať Tremfyu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tremfya ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tremfya obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 1 mg polysorbátu 80 v každom naplnenom injekčnom pere, čo zodpovedá 0,5 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Tremfyu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko Tremfye sa podáva a ako dlho

Váš lekár rozhodne, ako dlho potrebujete používať Tremfyu.

Ulcerózna kolitída

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- Intravenózna infúzia: Prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.
- Subkutánná injekcia: Prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánná injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánná injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Crohnova choroba

Začiatok liečby

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- intravenózna infúzia: prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch;
- subkutánná injekcia: prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánná injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánná injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Môžete sa spolu so svojim lekárom rozhodnúť, že si budete Tremfyu podávať sám. V tomto prípade dostanete príslušné školenie ako si podať injekčne Tremfyu. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte akékoľvek otázky o podaní injekcie sebe samému. Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu, kým nedostanete školenie od svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Podrobné informácie o tom, ako používať Tremfyu, si pred použitím pozorne prečítajte v „Návode na použitie“, ktorý je ako príloha v škatuli.

Ak použijete viac Tremfye, ako máte

Ak ste dostali viac Tremfye, ako ste mali, alebo bola dávka podaná skôr, ako bolo predpísané, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Tremfyu

Ak ste si zabudli podať dávku Tremfye, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak prestanete používať Tremfyu

Nesmiete prestať používať Tremfyu, ak sa o tom najskôr neporozprávate so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť späť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte používať Tremfyu a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Možná vážna alergická reakcia (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) – prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním;
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
- vážne svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo vystúpenými hrčami;
- závrat, nízky krvný tlak alebo točenie hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne alebo stredne závažné. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie dýchacích ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- hnačka;
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi;
- kožná vyrážka;
- sčervenanie, podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená hladina druhu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofily;
- infekcie herpes simplex;
- hubová infekcia kože, napríklad medzi prstami na nohe (napr. atletická noha);
- zápal žalúdka a čriev (gastroenteritída);
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremfyu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke naplneného pera a na vonkajšej škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte naplnené pero vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.

Netraste.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo má zmenenú farbu, alebo obsahuje veľké častice. Pred použitím vyberte škatuľu z chladničky a naplnené pero nechajte vo vnútri škatule a nechajte ho dosiahnuť izbovú teplotu tým, že počkáte 30 minút.

Tento liek je len na jednorazové použitie. Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremfya obsahuje

- Liečivo je guselkumab. Každé naplnené pero obsahuje 200 mg guselkumabu v 2 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, polysorbát 80 (E433), sacharóza a voda na injekcie (pozri časť 2 „Tremfya obsahuje polysorbát 80“).

Ako vyzerá Tremfya a obsah balenia

Tremfya je číry, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok (injekcia). Je k dispozícii v baleniach obsahujúcich jedno naplnené pero a v multibaleníach obsahujúcich 2 škatule, z ktorých každá obsahuje 1 naplnené pero. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

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 Λτδ
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

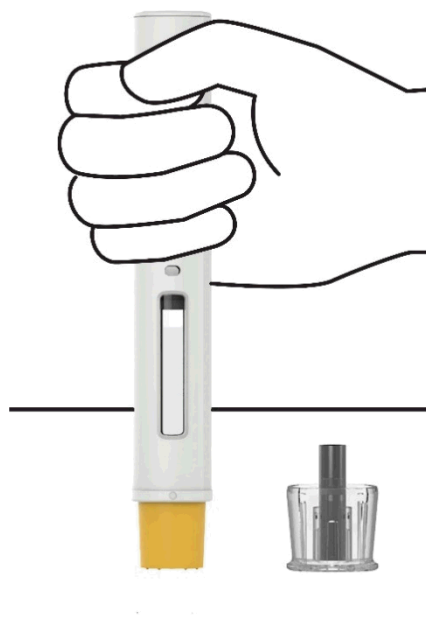
Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

**Návod na použitie
Tremfya
200 mg naplnené pero**



ZARIADENIE NA JEDNORAZOVÉ POUŽITIE

Dôležité upozornenie

Tremfya sa dodáva v jednorazovom naplnenom pere obsahujúcom jednu 200 mg dávku.

Váš lekár vám povie, či budete musieť použiť 1 alebo 2 naplnené perá.

Ak váš lekár rozhodne, že vy alebo váš opatrovateľ môžete podávať injekcie Tremfye doma, je nutné, aby ste absolvovali školenie o správnom spôsobe prípravy a podávania injekcie Tremfye pomocou naplneného pera.

Tento návod na použitie si prečítajte pred použitím naplneného pera Tremfya a vždy, keď dostanete nové naplnené pero. Môžu sa objaviť nové informácie. Tento návod na použitie nenahrádza rozhovor s lekárom o vašom zdravotnom stave alebo liečbe. Pred začatím podávania injekcie si pozorne prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a všetky prípadné otázky prediskutujte so svojim lekárom alebo zdravotnou sestrou.

Každá Tremfya naplnené pero sa môže použiť len raz. Použité naplnené pero (pozri krok 4) po jednej dávke vyhodíte, aj keď v ňom ešte zostal liek. Naplnené pero nepoužívajte opakovane.



Informácie o uchovávaní

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Neuchovávať v mrazničke.

Naplneným perom nikdy **netraste**.

Naplnené pero uchovávať v pôvodnej škatuli na ochranu pred svetlom a fyzickým poškodením.

Tremfyu a všetky lieky uchovávať mimo dosahu detí.

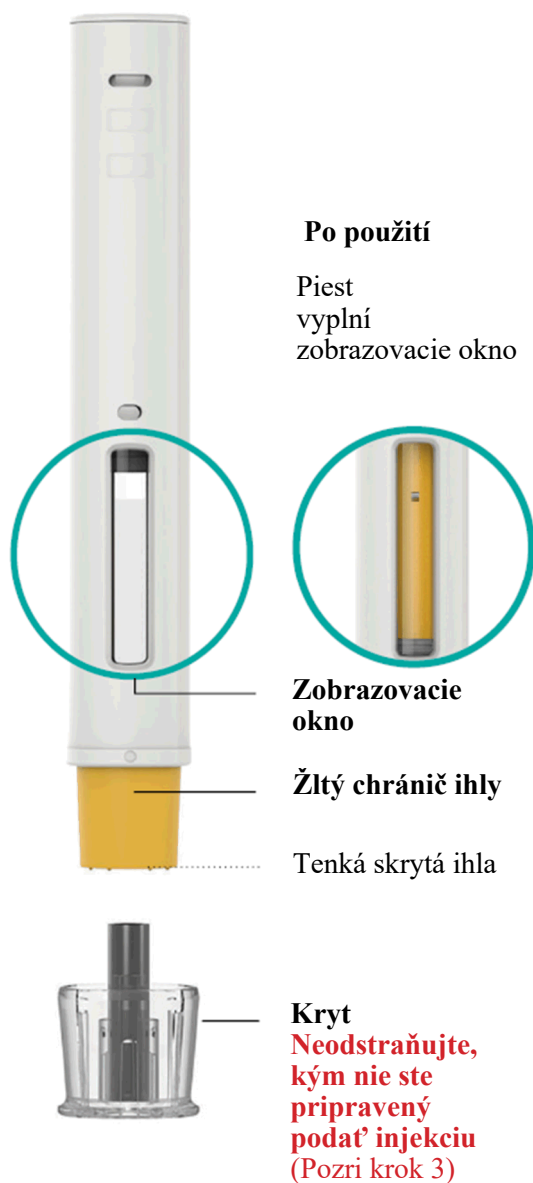


Potrebuje pomoc?

Obráťte sa na svojho lekára a porozprávajte sa o akýchkoľvek otázkach, ktoré máte. Ak chcete získať ďalšiu pomoc alebo sa podeliť o svoje názory, pozrite si písomnú informáciu pre používateľa, kde nájdete aj kontaktné informácie miestneho zástupcu.

Naplnené pero na prvý pohľad

Pred použitím



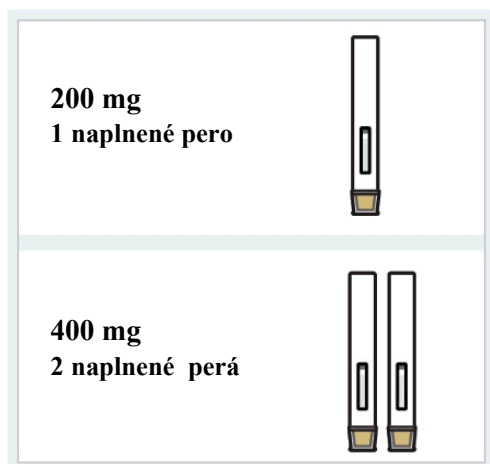
Budete potrebovať:

- 1 alebo 2 naplnené perá na základe dávky predpísanej vaším lekárom

Nie je k dispozícii v škatuli:

- Alkoholové tampóny
- Vátové tampóny alebo gázové vankúšiky
- Náplasti
- Kontajner na ostré predmety (pozri krok 4)

1. Pred podaním



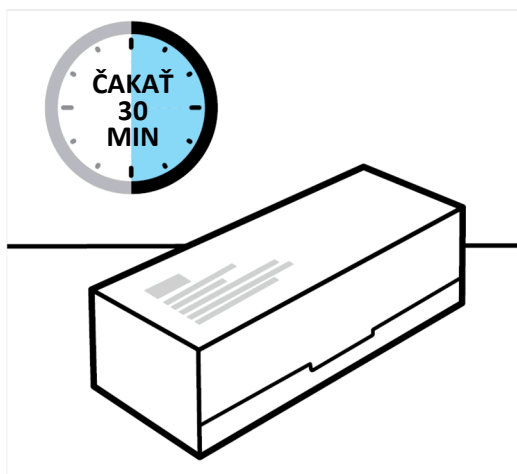
Skontrolujte predpísanú dávku, aby ste zistili, či budete musieť použiť 1 alebo 2 naplnené perá a skontrolujte škatuľu (škatule)

Vyberte škatuľu (škatule) s naplneným perom z chladničky.

Skontrolujte dátum expirácie („EXP“) na škatuli.

Nepoužívajte naplnené pero, ak dátum expirácie uplynul alebo ak je pečať na škatuli porušená.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika a požiadajte o nové naplnené pero.

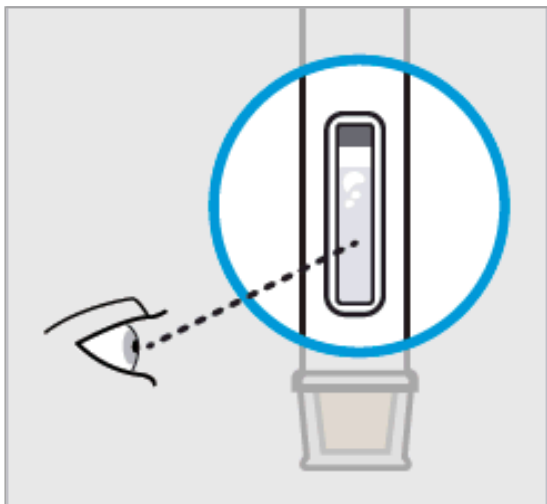


Nechajte Tremfy dosiahnuť izbovú teplotu

Nechajte škatuľu (škatule) postáť na rovnom povrchu pri izbovej teplote asi **30 minút** pred použitím.

Nezohrievajte naplnené pero (perá) iným spôsobom.

2. Pripravte sa na podanie injekcie



Skontrolujte kvapalinu v okienku, či je číra až svetložltá

Naplnené pero vyberte zo škatule.

Skontrolujte tekutinu v okienku. Má byť číra až svetložltá a môže obsahovať nepatrné biele alebo priesvitné čiastočky. Môžete tiež vidieť vzduchové bubliny.

To je normálne.

Nepodávajte injekciu, ak je tekutina:

- zakalená alebo
- má zmenenú farbu alebo
- obsahuje veľké častice

Ak si nie ste istý, požiadajte svojho lekára alebo lekárnika o nové naplnené pero.



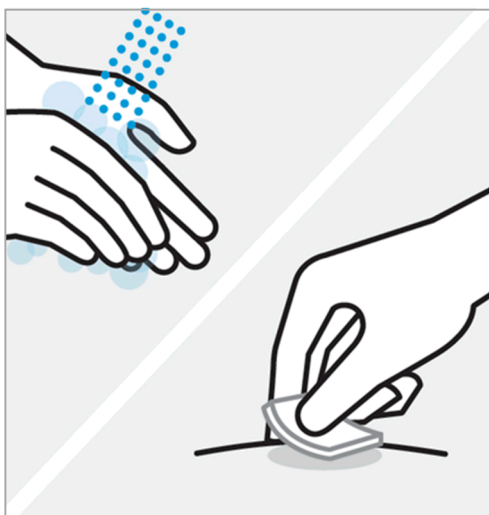
Vyberte miesto podania injekcie

Na podanie injekcie vyberte niektorú z nasledujúcich oblastí:

- predná strana stehien;
- dolná časť brucha;
nepoužívajte 5-centimetrovú oblasť okolo pupka;
- zadná strana nadlaktí (ak vám injekciu podáva opatrovateľ).

Ak potrebujete podať 2 injekcie na podanie celej dávky, vyberte si rôzne oblasti alebo nechajte medzi miestami podania injekcie aspoň 5 centimetrov.

Nepodávajte injekciu do kože, ktorá je citlivá, pomliaždená, červená, šupinatá, zhrubnutá alebo stvrdnutá. Vyhýbajte sa oblastiam s jazvami alebo striami.



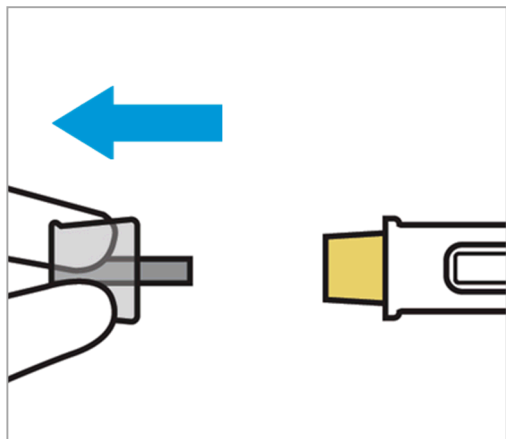
Umyte si ruky a vyčistite miesto podania injekcie

Dôkladne si umyte ruky mydlom a teplou vodou.

Očistite vybrané miesto pre podanie injekcie alkoholovým tampónom a nechajte ho vyschnúť.

Po vyčistení miesta podania injekcie sa ho **nedotýkajte, neovievajte** ho ani naň **nefúkajte**.

3. Tremfyu si vstreknite pomocou naplneného pera



Keď ste pripravený podať injekciu, odstráňte kryt

Nedotýkajte sa žltého chrániča ihly!

Tým sa môže začať podávanie injekcie a vy nedostanete dávku.

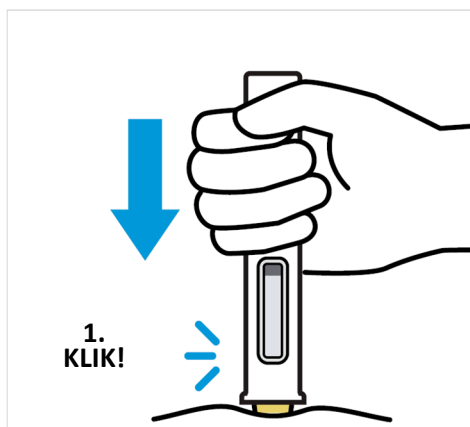
Kryt rovno stiahnite. Je normálne vidieť niekoľko kvapiek tekutiny.

Tremfyu si podajte do 5 minút po odstránení krytu.

Nedávajte kryt späť, pretože by to mohlo poškodiť ihlu.

Nepoužívajte naplnené pero, ak spadlo po odstránení krytu.

Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik a požiadajte o nové naplnené pero.



Naplnené pero umiestnite priamo na miesto vpichu a potom zatlačte a podržte naplnené pero

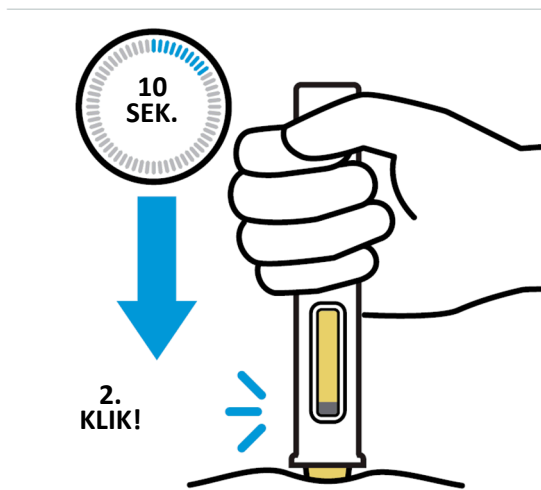
Počas vstrekovania nevytáhujte naplnené pero!

Ak to urobíte, žltý chránič ihly sa zablokuje a nepodá sa celá dávka.

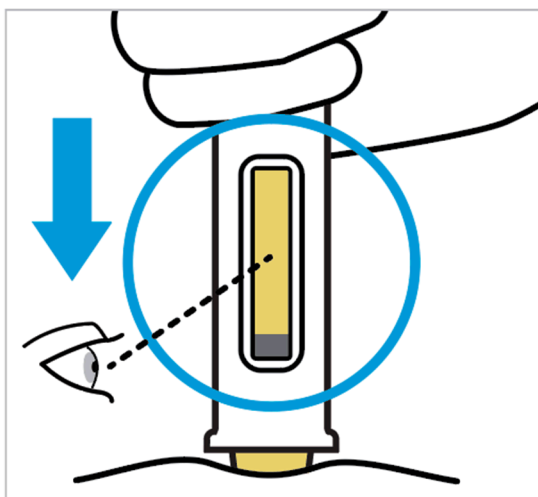
Umiestnite naplnené pero priamo na miesto vpichu tak, aby bol žltý chránič ihly priložený ku koži a okienko smerovalo k vám.

Stláčajte naplnené pero a držte ho stále opreté o kožu.

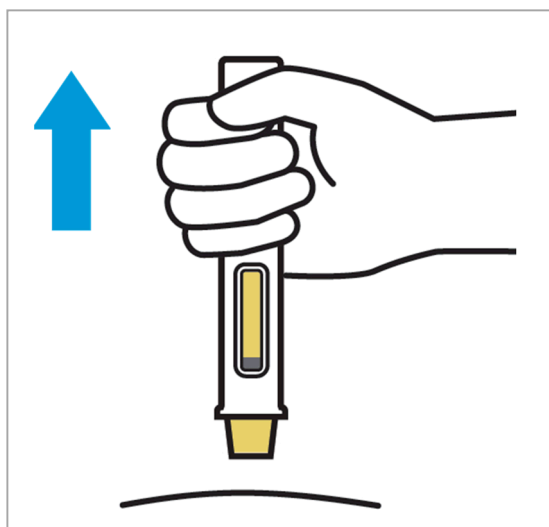
Budete počuť prvé kliknutie.



Držte naplnené pero pevne proti pokožke asi 10 sekúnd, aby ste počuli druhé kliknutie
Takmer ste skončili.



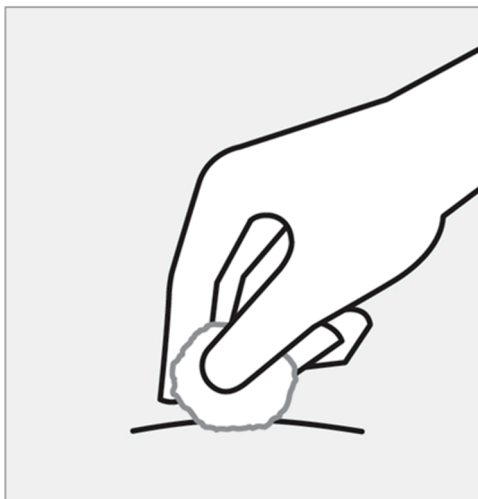
Držte ďalej proti pokožke a uistite sa, že podanie injekcie je dokončené
Injekcia je dokončená, keď sa piest prestane pohybovať a vyplní okienko.



Zdvihnite priamo nahor

Ak si vaša predpísaná dávka vyžaduje dve injekcie, zopakujte kroky 2 až 4 s druhým naplneným perom.

4. Po podaní injekcie



Skontrolujte miesto podania injekcie

V mieste podania injekcie môže byť malé množstvo krvi alebo tekutiny. Jemne pritlačte na miesto vpichu vatovým tampónom alebo gázou, kým sa krvácanie nezastaví.

Nešúchajte miesto podania injekcie. Ak je to potrebné, miesto podania injekcie prekryte náplast'ou. Podanie injekcie je teraz dokončené!



Použité naplnené pero a kryt vyhod'te

Hneď po použití vložte použité naplnené pero a kryt do kontajnera na ostré predmety.

Uistite sa, že tento kontajner po jeho naplnení zlikvidujete v súlade s pokynmi svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

Naplnené pero **nevyhadzujte** do domového odpadu.

Použitú nádobu na likvidáciu ostrých predmetov **nerecyklujte**.

Písomná informácia pre používateľa

Tremfya 200 mg koncentrát na infúzny roztok guselkumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu
3. Ako používať Tremfyu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tremfyu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Tremfya a na čo sa používa

Tremfya obsahuje liečivo guselkumab, typ proteínu nazývaný monoklonálna protilátka.

Tento liek blokuje činnosť proteínu nazývaného IL-23, ktorý je prítomný vo zvýšených hladinách u ľudí s ulceróznou kolitídou alebo Crohnovou chorobou.

Ulcerózna kolitída

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou ulceróznou kolitídou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte ulceróznou kolitídu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri ulceróznej kolitíde vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia vrátane krvavej stolice, potreby ponáhľať sa na toaletu a toho, koľkokrát musíte ísť na toaletu, bolesti brucha a zápalu črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

Crohnova choroba

Tremfya sa používa na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou, čo je zápalové ochorenie čriev. Ak máte Crohnovu chorobu, najprv dostanete iné lieky. Ak u vás tieto lieky nevyvolajú dostatočnú odpoveď alebo ich netolerujete, môže vám byť podaná Tremfya.

Použitie Tremfye pri Crohnovej chorobe vám môže pomôcť tým, že zlepší prejavy a príznaky ochorenia, ako je hnačka, bolesť brucha a zápal črevnej sliznice. Tieto účinky môžu zlepšiť vašu schopnosť vykonávať bežné denné činnosti a znížiť únavu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Tremfyu

Nepoužívajte Tremfyu

- ak ste alergický na guselkumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako použijete Tremfyu.
- ak máte aktívnu infekciu, vrátane aktívnej tuberkulózy.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Tremfyu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru:

- ak sa liečite z infekcie;
- ak máte infekciu, ktorá pretrváva alebo sa opätovne vracia;
- ak máte tuberkulózu alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým s tuberkulózou;
- ak si myslíte, že máte infekciu alebo máte príznaky infekcie (pozri nižšie pod „Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie”);
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný počas liečby Tremfyu.

Ak si nie ste istý, či sa vás týka niečo z vyššie uvedeného, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete používať Tremfyu.

Možno budete potrebovať podľa pokynov lekára krvné testy, ktoré zistia, či máte vysokú hladinu pečeňových enzýmov pred začatím používania Tremfy a pri jej používaní. Zvýšená hladina pečeňových enzýmov sa môže vyskytnúť častejšie u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každé 4 týždne, ako u pacientov, ktorí dostávajú Tremfyu každých 8 týždňov (pozri „Ako používať Tremfyu“ v časti 3).

Dávajte si pozor na infekcie a alergické reakcie

Tremfy môže potenciálne spôsobiť vážne vedľajšie účinky vrátane alergických reakcií a infekcií. Počas používania Tremfy si musíte všimnúť prejavy týchto stavov.

Prejavy a príznaky infekcií môžu zahŕňať horúčku alebo príznaky podobné chrípke; svalové bolesti, kašeľ; dýchavičnosť; pálenie pri močení alebo nutnosť močiť častejšie než obvykle; krv v spúte (hliene); úbytok telesnej hmotnosti; hnačku alebo bolesť žalúdka; teplú, červenú alebo bolestivú pokožku alebo vriedky na tele.

Pri používaní Tremfy sa vyskytli vážne alergické reakcie. Príznaky môžu zahŕňať, opuch tváre, pier, úst, jazyka alebo hrdla, ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, závraty alebo točenie hlavy alebo žihľavka (pozri „Vážne vedľajšie účinky“ v časti 4).

Prestaňte používať Tremfyu a **okamžite** informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak spozorujete akékoľvek prejavy svedčiace o možnej vážnej alergickej reakcii alebo infekcii.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov, pretože nebol skúšaný v tejto vekovej skupine.

Iné lieky a Tremfy

Povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky.
- ak ste boli nedávno očkovaný alebo máte byť očkovaný. Nesmiete dostať istý druh vakcín (živé vakcíny), kým používate Tremfyu.

Tehotenstvo a dojčenie

- Tremfy sa nemá používať počas gravidity, pretože účinky tohto lieku na tehotnú ženu nie sú známe. Ak ste žena v plodnom veku, odporúča sa, aby ste sa vyhli otehotneniu a musíte

používať primeranú antikoncepciu, kým používate Tremfyu a minimálne 12 týždňov po poslednej dávke Tremfye. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom.

- Ak dojčíte, alebo ak plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom. Spolu so svojim lekárom sa rozhodnete, či budete dojčiť alebo používať Tremfyu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že Tremfya ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Tremfya obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 10 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,5 mg/ml.

Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Tremfya obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Avšak predtým, ako vám bude Tremfya podaná, bude zmiešaná s roztokom, ktorý obsahuje sodík. Porozprávajte sa so svojim lekárom, ak máte diétu s nízkym obsahom soli.

3. Ako používať Tremfyu

Tremfya je určená na podávanie pod vedením a dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s diagnostikovaním a liečbou ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby.

Koľko Tremfye sa podáva a ako dlho

Váš lekár rozhodne, ako dlho potrebujete používať Tremfyu.

Ulcerózna kolitída

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- Intravenózna infúzia: Prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.
- Subkutánná injekcia: Prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánná injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánná injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Crohnova choroba

Začiatok liečby:

Počiatočná liečba sa môže podávať buď intravenóznou infúziou, alebo subkutánnou injekciou:

- intravenózna infúzia: prvá dávka Tremfye je 200 mg a podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra formou intravenózne infúzie (do žily na ramene). Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch;
- subkutánná injekcia: prvá dávka Tremfye je 400 mg a bude podaná pod kožu (subkutánná injekcia) na rôznych miestach tela. Po prvej dávke dostanete druhú dávku o 4 týždne neskôr a potom tretiu dávku po ďalších 4 týždňoch.

Udržiavacia liečba:

Udržiavacia dávka Tremfye sa bude podávať injekciou pod kožu (subkutánná injekcia) buď v dávke 100 mg alebo 200 mg. Váš lekár rozhodne, ktorú udržiavaciu dávku budete dostávať:

- dávka 100 mg sa podáva 8 týždňov po tretej úvodnej dávke liečby a potom každých 8 týždňov;
- dávka 200 mg sa podáva 4 týždne po tretej úvodnej dávke liečby a potom každé 4 týždne.

Ak použijete viac Tremfye, ako máte

Ak ste dostali viac Tremfye, ako ste mali, alebo bola dávka podaná skôr, ako bolo predpísané, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Tremfyu

Ak ste si zabudli podať dávku Tremfye, oznámte to svojmu lekárovi.

Ak prestanete používať Tremfyu

Nesmiete prestať používať Tremfyu, ak sa o tom najskôr neporozprávate so svojim lekárom. Ak ukončíte liečbu, príznaky sa vám môžu vrátiť späť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vážne vedľajšie účinky

Prestaňte používať Tremfyu a okamžite informujte svojho lekára alebo vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov.

Možná vážna alergická reakcia (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb) – prejavy alebo príznaky môžu zahŕňať:

- ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním;
- opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
- vážne svrbenie kože s červenou vyrážkou alebo vystúpenými hrčami;
- závrat, nízky krvný tlak alebo točenie hlavy.

Ďalšie vedľajšie účinky

Všetky nasledujúce vedľajšie účinky sú mierne alebo stredne závažné. Ak sa ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov stane závažným, ihneď to oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- infekcie dýchacích ciest.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolesť hlavy;
- bolesť kĺbov (artralgia);
- hnačka;
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi;
- kožná vyrážka;
- sčervenanie, podráždenie alebo bolesť v mieste podania injekcie.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- znížená hladina druhu bielych krviniek, ktoré sa nazývajú neutrofily;
- infekcie herpes simplex;
- hubová infekcia kože, napríklad medzi prstami na nohe (napr. atletická noha);
- zápal žalúdka a čriev (gastroenteritída);
- žihľavka.

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergická reakcia.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Tremfya

Tremfya 200 mg koncentrát na infúzny roztok sa podáva v nemocnici alebo na klinike a pacienti ho nesmú uchovávať ani s ním manipulovať.

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nálepke injekčnej liekovky a na vonkajšej škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.

Netraste.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že je zakalený alebo má zmenenú farbu, alebo obsahuje veľké častice.

Tento liek je len na jednorazové použitie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Tremfya obsahuje

- Liečivo je guselkumab. Každé injekčná liekovka obsahuje 200 mg guselkumabu v 20 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú dihydrát dvojsodnej soli EDTA, histidín, histidínium-chlorid, monohydrát, metionín, polysorbát 80 (E433), sacharóza, voda na injekcie (pozri časť 2 „Tremfya obsahuje polysorbát 80“).

Ako vyzerá Tremfya a obsah balenia

Tremfya je číry, bezfarebný až svetložltý infúzny roztok.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333CB Leiden
Holandsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България“ ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf.: +45 4594 8282
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: 0 800 086 9247 / +49 2137 955 6955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Μονοπρόσωπη
Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
contacto@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Lietuva

UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858
janssenhu@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: 1 800 709 122
medinfo@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
JNJ-SI-safety@its.jnj.com

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Slovenská republika

Johnson & Johnson, s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Ατδ
Τηλ: +357 22 207 700

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

-----><-----

Tremfya 200 mg koncentrát na infúzny roztok
guselkumab

Nasledujúce informácie sú určené iba pre zdravotníckych pracovníkov.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Tremfya 200 mg/20 ml (10 mg/ml) injekčná liekovka na intravenóznú infúziu

Tremfyu roztok na intravenóznú infúziu musí riediť, pripravovať a podávať zdravotnícky pracovník s použitím aseptickkej techniky. Každá injekčná liekovka je určená len na jedno použitie.

Tremfyu pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné častice a či nemá zmenenú farbu. Tremfya je číry a bezfarebný až svetložltý roztok, ktorý môže obsahovať malé priesvitné častice. Nepoužívajte, ak tekutina obsahuje veľké častice, má zmenenú farbu alebo je zakalená.

Pokyny na riedenie a podávanie

Pridajte Tremfyu do 250 ml intravenózneho infúzneho vaku s 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného nasledovne:

1. Z 250 ml infúzneho vaku odoberte a potom zlikvidujte 20 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného, čo sa rovná objemu Tremfye, ktorý sa má pridať.
2. Odoberte 20 ml Tremfye z injekčnej liekovky a pridajte ho do 250 ml intravenózneho infúzneho vaku s 0,9 % injekciou chloridu sodného na konečnú koncentráciu 0,8 mg/ml. Zriedený roztok jemne premiešajte. Injekčnú liekovku so zvyšným roztokom zlikvidujte.
3. Pred infúziou vizuálne skontrolujte zriedený roztok, či neobsahuje pevné častice a či nezmenil farbu. Zriedený roztok podávajte infúziou počas najmenej jednej hodiny.
4. Používajte len infúzny set s vloženým sterilným nepyrogénnym filtrom s nízkou väzbou bielkovín (veľkosť pórov 0,2 mikrometra).
5. Nepodávajte infúziu Tremfye súbežne v tej istej intravenóznej linke s inými liekmi.
6. Nepoužitý liek zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami.